

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
MIT FLUORHALTIGEN LÖSUNGEN

von

ALOYS JENZER

1966

Aus der Konservierenden Abteilung (Leiter: Prof. Dr. Dr. W. Ketterl)
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
(Direktor: Prof. Dr. F. Jung)
der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

MIT FLUORHALTIGEN LÖSUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ALOYS JENZER

Zahnarzt aus Arlesheim/Basel

SCHWEIZ

MAINZ 1966

Dekan: Prof. Dr. J. Borneff
Referent: Prof. Dr. Dr. P. Riethe
Korreferent: Prof. Dr. Dr. W. Ketterl
Tag der mündl. Prüfung: 25. November 1966



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst, Mainz/Rh.

I. EINLEITUNG	1
II. Die Geschichte des Vaters	2
III. Mutter und Väter: die Eltern in der Kindheit	3
IV. Mutter und Väter: die Eltern in der Jugend	4
V. MOTHER AND FATHER	5
VI. MOTHER AND FATHER	6
VII. MOTHER AND FATHER	7
VIII. MOTHER AND FATHER	8
IX. MOTHER AND FATHER	9
X. MOTHER AND FATHER	10
XI. MOTHER AND FATHER	11
XII. MOTHER AND FATHER	12
XIII. MOTHER AND FATHER	13
XIV. MOTHER AND FATHER	14
XV. MOTHER AND FATHER	15
XVI. MOTHER AND FATHER	16
XVII. MOTHER AND FATHER	17
XVIII. MOTHER AND FATHER	18
XIX. MOTHER AND FATHER	19
XX. MOTHER AND FATHER	20
XXI. MOTHER AND FATHER	21
XXII. MOTHER AND FATHER	22
XXIII. MOTHER AND FATHER	23
XXIV. MOTHER AND FATHER	24
XXV. MOTHER AND FATHER	25
XXVI. MOTHER AND FATHER	26
XXVII. MOTHER AND FATHER	27
XXVIII. MOTHER AND FATHER	28
XXIX. MOTHER AND FATHER	29
XXX. MOTHER AND FATHER	30
XXXI. MOTHER AND FATHER	31
XXXII. MOTHER AND FATHER	32
XXXIII. MOTHER AND FATHER	33
XXXIV. MOTHER AND FATHER	34
XXXV. MOTHER AND FATHER	35
XXXVI. MOTHER AND FATHER	36
XXXVII. MOTHER AND FATHER	37
XXXVIII. MOTHER AND FATHER	38
XXXIX. MOTHER AND FATHER	39
XL. MOTHER AND FATHER	40
XLI. MOTHER AND FATHER	41
XLII. MOTHER AND FATHER	42
XLIII. MOTHER AND FATHER	43
XLIV. MOTHER AND FATHER	44
XLV. MOTHER AND FATHER	45
XLVI. MOTHER AND FATHER	46
XLVII. MOTHER AND FATHER	47
XLVIII. MOTHER AND FATHER	48
XLIX. MOTHER AND FATHER	49
L. MOTHER AND FATHER	50
LI. MOTHER AND FATHER	51
LII. MOTHER AND FATHER	52
LIII. MOTHER AND FATHER	53
LIV. MOTHER AND FATHER	54
LIV. MOTHER AND FATHER	55
LVI. MOTHER AND FATHER	56
LVI. MOTHER AND FATHER	57
LVI. MOTHER AND FATHER	58
LVI. MOTHER AND FATHER	59
LVI. MOTHER AND FATHER	60
LVI. MOTHER AND FATHER	61
LVI. MOTHER AND FATHER	62
LVI. MOTHER AND FATHER	63
LVI. MOTHER AND FATHER	64
LVI. MOTHER AND FATHER	65
LVI. MOTHER AND FATHER	66
LVI. MOTHER AND FATHER	67
LVI. MOTHER AND FATHER	68
LVI. MOTHER AND FATHER	69
LVI. MOTHER AND FATHER	70
LVI. MOTHER AND FATHER	71
LVI. MOTHER AND FATHER	72
LVI. MOTHER AND FATHER	73
LVI. MOTHER AND FATHER	74
LVI. MOTHER AND FATHER	75
LVI. MOTHER AND FATHER	76
LVI. MOTHER AND FATHER	77
LVI. MOTHER AND FATHER	78
LVI. MOTHER AND FATHER	79
LVI. MOTHER AND FATHER	80
LVI. MOTHER AND FATHER	81
LVI. MOTHER AND FATHER	82
LVI. MOTHER AND FATHER	83
LVI. MOTHER AND FATHER	84
LVI. MOTHER AND FATHER	85
LVI. MOTHER AND FATHER	86
LVI. MOTHER AND FATHER	87
LVI. MOTHER AND FATHER	88
LVI. MOTHER AND FATHER	89
LVI. MOTHER AND FATHER	90
LVI. MOTHER AND FATHER	91
LVI. MOTHER AND FATHER	92
LVI. MOTHER AND FATHER	93
LVI. MOTHER AND FATHER	94
LVI. MOTHER AND FATHER	95
LVI. MOTHER AND FATHER	96
LVI. MOTHER AND FATHER	97
LVI. MOTHER AND FATHER	98
LVI. MOTHER AND FATHER	99
LVI. MOTHER AND FATHER	100

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. EINLEITUNG	1
I. Zur Geschichte des Fluors	1
II. Formen und Wirkungen des Fluors für die Karies- Prophylaxe	3
III. Toxikologie und Dentalfluorose	5
B. METHODEN DER FLUOR-PROPHYLAXE	8
I. Kollektive Fluor-Prophylaxe	8
1. Die Trinkwasserfluoridierung (TWF)	8
2. Fluoridierung des Haushaltssalzes	10
3. Fluoridierung der Milch	11
4. Fluoridierung mittels Fluor-Tabletten	12
II. Individuelle Fluor-Prophylaxe	13
1. Lokale Applikation mittels Fluor-Lösungen	13
2. Fluor-Prophylaxe mittels Fluor-Zahnpasten	14
III. Zeitbeginn für eine optimale Fluor-Prophylaxe	16
C. TIEREXPERIMENTE IN DER FLUORFORSCHUNG	17
D. EIGENE TIERVERSUCHE	18
I. Methodik und Versuchsanordnung	18
1. Herstellung der Schliffpräparate	19
2. Färbung der Schliffpräparate	20
3. Mikroskopische Untersuchung und Läsionsgrade	21
II. Methodik der Auswertung	22
III. Mikroskopische Ergebnisse	25

	Seite
IV. Methodik der mathematisch-statistischen Sicherung	32
V. Ergebnisse	35
E. DISKUSSION	38
F. ZUSAMMENFASSUNG	39
LITERATURANGABEN	41

A. EINLEITUNG

Wenn in der Tagespresse hin und wieder Schlagzeilen auftauchen, wie "Kampf dem Zahnverfall-", "-Karies, wie lange noch eine Volksseuche-", so sind das keine leeren Worte, sondern erschreckende Tatsachen, deren katastrophale Konsequenzen kaum mehr zu überblicken sind. Der Zahnzerfall ist heute zur weitverbreitetsten Volkskrankheit geworden. Die Karies-Statistiken sprechen eine deutliche Sprache. In unseren Industriestaaten ist die Gesamtbevölkerung bis zu 90 % von der Karies befallen. Allein in der Schweiz überstiegen die Kosten der Zahnsanierung im Jahre 1960 die 200 Millionengrenze (K. KOENIG, 1963).

Von 560 untersuchten 7-jährigen Schulkindern in Zürich waren nur 3 mit völlig gesunden bleibenden Zähnen. Unter den untersuchten 15-jährigen Schülern hatten bereits 97 % mehr als 10 kariöse oder gefüllte Zähne (K. KOENIG, 1964).

Diese Beispiele zeigen die Dringlichkeit, diesem Krankheitsbild mit erfolgreichen Maßnahmen energisch zu Leibe zu rücken. Eine zweckmäßige Ernährung und eine einwandfreie Zahn- und Mundhygiene sind die primären Bedingungen neben der konservativen Therapie des Zahnersatzes. Jedoch den Kariesbefall vermögen sie nicht wesentlich zu vermindern. Der Weg einer systematischen Prophylaxe muß daher beschritten werden.

I. ZUR GESCHICHTE DES FLUORS

In Anlehnung an F.A. ARNOLD (1957), J.R. CAMPBELL und E.M. WIDNER (1958), Th. HUERNY (1963) und H.J. SCHMIDT (1951) und AFFOLTER, A. (1961) fand

1801 der Italiener D. MORICHINI in einem Mammutzahn das Spurenelement FLUOR. Mit GAY LUSSAC versuchte er eine quantitative Bestimmung des Fluor-Gehaltes im Knochen und Zahnschmelz zu ermitteln, mit dem Verdacht, dieses Element könnte die Zahnhärtung steigern (1805).

1847 meldete A. FICINIUS, daß der Zahnschmelz mehr Kalziumfluorid enthält als das Dentin. Er folgerte daraus, daß das in den Zähnen und Knochen enthaltene Fluor durch pflanzliche Nahrung zugeführt wird.

- 1873 machte ERHARDT das Fluor für Härte und Dauer des Zahnschmelzes verantwortlich.
- 1880 zeigt C. WILSON, daß der durch das Ausmahlen des Mehls verloren-gegangene Anteil des Korns, die Kleie, eine Fluorquelle sei.
- 1888 referierte KUEHNS über eine Krankheitserscheinung an den Zähnen, die vielleicht mit der Dentalfluorose identisch sein könnte.

Um die Jahrhundertwende schenkten einzelne Forscher dem Auftreten von Schmelzflecken bei Kindern und Erwachsenen verschiedener Landstriche größere Bedeutung.

- 1908 stellte F. MC KAY einer medizinischen Vereinigung den ersten Patienten mit "mottled enamel" vor.
- 1915 untersuchte G. V. BLACK "gefleckten Schmelz" und fand sein Vorkommen endemisch, nur an "blühenden Zähnen" (vital) feststellbar, und nur an Personen, die in diesem Gebiet geboren und aufgewachsen sind. Der Zahn sei schon bei seinem Durchbruch gefleckt.
- 1922 machte E. V. MC COLLUM Ernährungsuntersuchungen mit Natriumfluorid an Ratten und stellte eine Glanz- und Pigmentationsveränderung an den wachsenden Incisivi fest, ähnlich dem gefleckten Schmelz. Den Zusammenhang kannte er jedoch noch nicht.
- 1931 gelang dem Minenforscher H. V. CHURCHILL der Nachweis, daß das Fluor im Trinkwasser Ursache des gefleckten Schmelzes und der damit einhergehenden Kariesresistenz bei den Bewohnern von Colorado Springs ist.
- 1936 startete H. T. DEAN seinen großangelegten 21-Städte-Versuch.

Seit diesen grundlegenden Untersuchungen von H. T. DEAN und Mitarbeitern sind bis zum Jahre 1958 aus allen Staaten der Welt nicht weniger als 8 659 Arbeiten (J. R. CAMPBELL / E. M. WIDNER, 1958) über allgemeine und biologische Wirkungen anorganischer Fluorverbindungen erschienen, in denen überzeugend dargestellt wird, daß mit der Fluoridierung eine Möglichkeit geschaffen ist, die Karies bis zu 60 % zu reduzieren. Die Streitfrage geht heute nur noch dahin, in welcher Form das Fluor verabreicht werden soll, um eine kollektive Kariesprophylaxe zu betreiben, die die größtmögliche Zahl an Menschen erfassen kann.

II. FORMEN UND WIRKUNGEN DES FLUORS FÜR DIE KARIES-PROPHYLAXE

Fluor ist ein überaus reaktionsfähiges Element, stärker noch als seine Geschwister-Halogene Chlor, Brom und Jod. Wegen seiner außergewöhnlichen Reaktionsfähigkeit kommt Fluor in der Natur nie frei, sondern immer nur in Verbindung mit anderen Elementen als Fluorid vor.

Das wichtigste Fluor-Mineral ist der Flußspat, chemisch Kalziumfluorid. Vom Flußspat hat das Fluorelement seinen Namen. Er leitet sich vom lateinischen Verbum fluo = ich fließe, ab, weil Flußspat schon im Mittelalter als Flußmittel beim Schmelzen von Erzen Verwendung fand. Reiner Flußspat ist farblos und glänzt wie Glas. Er ist für infrarotes und ultraviolettes Licht gut durchlässig und wird daher auch als Linsen für optische Systeme hochwertiger Mikroskope und astronomische Fernrohre verwendet. Flußspat oder Kalziumfluorid enthält fast 50 % Fluor, ist aber fast ganz unlöslich und auch weitgehend ungiftig. Pulverisierter Flußspat fand früher als Antisepticum Verwendung (K. KOENIG, 1963).

Fluor ist auch noch in anderen Mineralien enthalten: zu über 50 % im Kryolith, im Natrium-Aluminiumfluorid und zu 2 - 4 % im Apatit, einer besonderen kristallinen Form von Kalziumphosphat. In diesem Mineral können Hydroxylgruppen (-OH) durch Fluor (F-) ersetzt werden, da das Hydroxylion und das Fluorion die gleiche Größe, die gleiche negative Ladung haben (K. KOENIG, 1963).

Man spricht je nachdem von

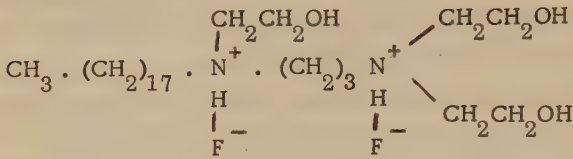
Hydroxylapatit: $3 \text{ Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$ oder von

Fluor-Apatit: $3 \text{ Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca F}_2$.

Für die künstliche Fluor-Prophylaxe kommen heute vor allem die organischen und anorganischen Fluoride in Frage. Die letzteren sind uns in Form von Natriumfluorid, Kalziumfluorid, Kaliumfluorid und Zinnfluorid für die Prophylaxe schon länger bekannt. Für die künstliche Fluoridierung des Trinkwassers, der Milch und des Kochsalzes werden heute vorwiegend das Natriumfluorid (NaF) und das Zinnfluorid (SnF_2) verwendet.

Neuerdings werden auch die organischen Fluoride mit großem Erfolg zur Prophylaxe beigezogen. Es sind Salze oder Additionsverbindungen von Fluorwasserstoff mit Kohlenwasserstoffaminen. Diese auch als Aminfluoride bezeichneten organischen Fluoride eignen sich speziell für die

lokale Fluor-Applikation, da sie eine bessere Haftfähigkeit und eine höhere Stabilität aufweisen (H. R. MUEHLEMAN, K. KOENIG, Th. MARTHALER, A. SCHAIT und H. SCHMID (1960).



Diaminfluorid ETHODUOMEEN^(R) - DIHYDROFLUORID (Verbindung 297) oder Diäthanol-Amino-Aethyl-N-Aethanol-Octadecylamin-Dihydrofluorid.

Es handelt sich um ein kompliziertes Diaminfluorid, wie es z. B. in der ELMEX-Zahnpaste Verwendung findet.

Die karieshemmende Fluor-Wirkung kann man heute nach H. V. LOTT (1962) in 3 Punkten zusammenfassen:

1. "Fluor schädigt den gesamten Metabolismus der Plaquebakterien (Bakterien in den Zahnbelägen). Die durch die Bakterien verbundene Bildung organischer Säuren wird herabgesetzt oder unterbunden"; d. h. die äußerste natürlich oder künstlich fluoridierte Schicht des Schmelzes bildet ein Fluor-Reservoir (G. N. JENKINS und R. L. SPEERS, 1953). Dieses Fluor wird als Fluorid allmählich in die Plaques abgegeben, wo es sich in Form von Kalziumfluorid anhäuft (J. H. FREMLIN und J. L. HARDWICK, 1958). Wenn die Bakterien - in den tieferen Schichten der Plaque - anaerob Säuren produzieren, die als Abfallprodukte des bakteriellen Energiemetabolismus ausgeschieden werden, fällt das pH rasch unter 5 (R. M. STEPHAN und B. F. MILLER, 1943). Dies führt zur Bildung von undissoziiertem Fluor-Wasserstoff (HF), der als solcher in die Mikroorganismen eindringt (H. H. BROENE und T. DE VRIES, 1947). Dort dissoziiert die Flußsäure praktisch vollständig (Massenwirkungsgesetz). Andererseits bilden die Fluoride mit den vorhandenen Magnesium- und Phosphationen Komplexe. Diese Magnesium-Blockierung bewirkt primär eine teilweise oder vollständige Inhibition, je nach Fluor-Konzentration der Magnesium-aktivierten Enzyme, vor allem der Enolase und Hexokinase (O. WARBURG und W. CHRISTIAN, 1941 b).
2. "Fluor macht den Schmelz gegenüber der geringen Säuremenge widerstandsfähiger". Durch das eingelagerte Fluor erhält der Schmelz eine

größere Säureresistenz, da ein Teil des Hydroxylapatits in den schwerlöslichen Fluorapatit umgewandelt wird (s. oben). Ein erhöhter Fluor-Gehalt äußert sich dann in erhöhter Widerstandsfähigkeit des Zahnes gegen Entkalkung durch die Gärungssäuren in den Plaques (K. KOENIG, 1964).

3. Fluor beschleunigt die Remineralisation der Zahnoberfläche durch Apatitbildung (F. BRUDEVOLD und A.C. MESSER, 1961, H.R. MUEHLE-MANN, 1962b).

Obwohl heute Wirkung und Anreicherung des Fluors erwiesen sind, ist man sich über die Vorgänge der Speicherung noch nicht restlos klar.

III. TOXIKOLOGIE UND DENTALFLUOROSE

Obwohl die Fluor-Prophylaxe als Präventivmaßnahme gegen die Zahnkaries heute allgemein anerkannt wird, und ihre eindeutigen Erfolge in unzähligen Publikationen und Forschungsarbeiten fixiert sind, erheben sich doch hin und wieder einzelne Stimmen, die in dieser prophylaktischen Maßnahme "schwerwiegende" Gesundheitsschäden sehen wollen.

Um diese Skeptiker etwas zu beruhigen, möchten wir aus der vielfältigen Literatur über die Toxikologie des Fluors einige Beispiele herausgreifen.

In Colorado Springs, mit einer natürlichen Trinkwasserfluoridierung von 2,5 mg F/l, zeigten Selektionsbefunde an 904 Personen, die zum größten Teil länger als 20 Jahre in dieser Stadt lebten, keine atypischen Organbefunde, die auf abnorm hohe Fluor-Zufuhr hätten zurückgeführt werden können (E.F. GEEVER und Mitarbeiter, 1958).

In Lake Preston, South Dakota, mit 6 mg F/l im Trinkwasser, sind keine typisch pathologischen Gewebs- oder Knochenveränderungen bekannt (E.R. ZIMMERMANN und F.A. ARNOLD, 1955).

In Bartelett (Texas) mußten die Bewohner auf vulkanischem Boden 50 Jahre lang Wasser mit 8 mg F/l trinken. Anno 1952 baute man deshalb eine Aluminiumoxydfilteranlage, um den natürlichen Fluor-Gehalt des Trinkwassers auf 1,3 mg F/l zu reduzieren. Von der Zeit kurz vor bis 27 Monate nach der Entfluoridierung wurde bei 116 Personen aller Altersgruppen die Fluor-ausscheidung im Urin laufend untersucht. Der Fluor-Gehalt im Urin sank während der Beobachtungszeit von 6 - 8 mg F/l auf 2 mg F/l. Außer geflecktem Schmelz und einzeln auftretender Verdichtung der Knochenstruktur (Bekken) bei älteren Leuten, waren keine pathologischen Organbefunde feststell-

bar, die auf die effektive Fluorüberdosierung hätten schließen lassen können (E. R. ZIMMERMANN, 1955).

In Deeping St. James, im südwestlichen Lincolnshire (GB) befindet sich ein artesischer Brunnen mit Fluortrinkwasser von 2,5 mg F/l. Beobachtungen über 25 Jahre zeigten keinen gefleckten Schmelz. Östlich davon weist das Trinkwasser eine natürliche Fluoridierung von 4 mg F/l auf. Von 56 Kindern hatten

13 schwache Schmelzflecken

10 deutliche Schmelzflecken

2 starke Schmelzflecken.

Sonst lagen keine pathologischen Befunde vor. Die Kariesanfälligkeit hingegen erwies sich hier um 60 % geringer als in der Nachbargegend (J. H. C. CLARKE und P. E. MANN, 1960).

Man weiß heute, daß erst bei einer täglichen Fluor-Aufnahme von 10 - 80 mg F über 10 - 20 Jahre schwere pathologische Veränderungen an Gelenk, Niere, Herz etc. vorkommen (K. KOENIG, 1963).

Um jeder toxikologischen Schädigung vorzubeugen, wurde die Dosierung bei der künstlichen Fluoridierung auf 1 mg F/l Trinkwasser angesetzt. Bei einer durchschnittlichen täglichen Fluor-Aufnahme von 0,5 mg durch die Nahrung plus einer künstlichen Fluor-Aufnahme von 1 mg F in Form von Trinkwasser, Milch, Salz oder Tabletten wird die optimale kariesprophylaktische Fluor-Menge erreicht (K. KOENIG, 1963).

Voraussetzung ist natürlich die sachgemäße Verabreichung, die nur durch eine staatliche und ärztliche Kontrolle gewährleistet wird.

Dentalfluorose

- 1888 KUEHNS referierte über eine Krankheitserscheinung an den Zähnen, die mit der Dentalfluorose identisch sein könnte.
- 1908 stellte F. MC KAY einer medizinischen Vereinigung den 1. Patienten mit "mottled enamel" vor (TH. HUERNY, 1963b).
- 1915 untersuchte G. V. BLACK diesen gefleckten Schmelz. Colorado Springs und die Schwesterstadt Boulder, die nur durch einen Fluß von einander getrennt sind, jedoch eine getrennte Wasserversorgung aufweisen, haben die Forscher zur Ansicht verleitet, daß der gefleckte Schmelz in engem Zusammenhang mit der aufgenommenen Fluor-

Menge steht; denn Colorado Springs mit einem natürlichen Fluorgehalt von 2,5 mg F/l im Trinkwasser weist gefleckten Schmelz auf, während in Boulder ohne fluoridiertes Trinkwasser diese Erscheinung nicht vorkommt.

Durch den 21-Städteversuch von H. T. DEAN, und in Anlehnung an A. J. HELD, P. ADLER und P. RICCI konnte man die Beziehung zwischen der Fluor-Aufnahme und der Kariesfrequenz, der Fluor-Aufnahme und Zahnfluorose genau aufzeichnen (H. WESPI, 1956).

1931 bestätigte H. V. CHURCHILL die Vermutung MC KAY's, daß die Schmelzflecken vom Fluor im Trinkwasser herrühren. Zur gleichen Zeit gelang dem Ehepaar SMITH an der Universität Arizona im Tierversuch der Beweis, daß Fluoride die Ursache sowohl der Schmelzflecken wie auch der Kariesresistenz der Zähne sind (H. V., M. C. SMITH, 1932/1935).

Aus der Kurve S. 7a (Abb. 1a) geht eindeutig hervor, daß bei einer Erhöhung der täglichen Fluor-Dosis über 2 mg die Zahnfluorose einsetzt. Als Maximum ergibt sich zwangsläufig diejenige Dosis, bei welcher die Fluorose einsetzt, d.h. der Minimalwert für das Optimum fällt mit dem Maximum der zulässigen Dosis zusammen, bei 2 mg. Oberhalb dieses Wertes verläuft die Karieskurve beinahe horizontal, d.h. eine weitere Senkung der Karies ist nur noch minimal.

Um alle Schädigungen, auch die der Dentalfluorose zu vermeiden, haben sich die Forscher im Einvernehmen mit Gesundheitsdienst und Expertenkomitee der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und vielen anderen Institutionen auf die optimale zusätzliche Tagesdosis von 1 mg F geeinigt (TH. HUERNY, 1963 / K. KOENIG, 1963 / H. J. SCHMIDT, 1964 / J. R. CAMPBELL + E. M. WIDNER, 1958).

B. METHODEN zur Fluor-Prophylaxe

I. KOLLEKTIVE FLUOR-PROPHYLAXE

1. Die Trinkwasserfluoridierung (TWF)

Als in Amerika die karieshemmende Wirkung des natürlich fluoridierten Trinkwassers bekannt wurde (vgl. Colorado Springs und Boulder, Abb. 1b), setzte eine rege Forschungstätigkeit ein.

J. COX vom Mellon Institut schlug am 20. September 1939 als erster die künstliche TWF vor.

Seit dieser Zeit sind bis heute über 1000 Arbeiten über die TWF erschienen. In den USA waren die jahrzehntelangen, entscheidenden Grundlagenforschungen epidemiologischer, tierexperimenteller, klinischer, chemisch, chemisch-physiologischer, biologischer und statistischer Art geleistet worden (TH. HUERNY, 1956 / H.J. SCHMIDT, 1964b).

H. T. DEAN startete 1936 seine großangelegte 21-Städte-Untersuchung. Mehr als 7000 Kinder im Alter von 10 - 14 Jahren wurden auf die Abhängigkeit der Kariesfrequenz vom Fluorgehalt des jeweiligen Trinkwassers untersucht.

1942 konnte DEAN mit Hilfe seines riesigen Versuchsmaterials beweisen, daß bei steigendem Gehalt des Fluors die Kariesfrequenz sinkt (Kurve aus HUERNY (1963a), s. Abb. 1c).

Seine Untersuchungen sind noch heute Grundlage jeder kollektiven Karies-Prophylaxe mit Fluor. Konnte er doch mit fluoridiertem Trinkwasser (1 mg F/l) eine durchschnittliche Karieshemmung von 60 % feststellen.

Wir geben an dieser Stelle einige Resultate aus den wichtigsten Versuchszentren der USA an (A. JEANNERET, 1962).

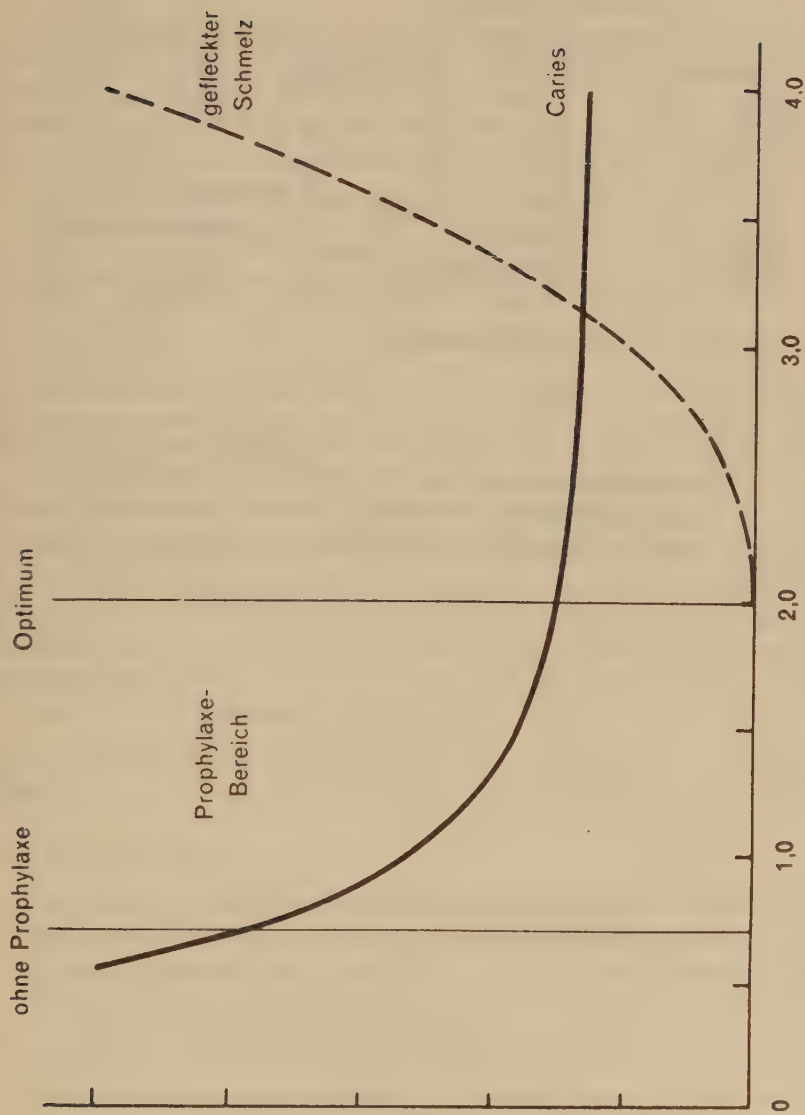


Abb.: 1a Dentalfluorose in Abhängigkeit von der Fluordosis.
(H. J. WESPI, 1956)

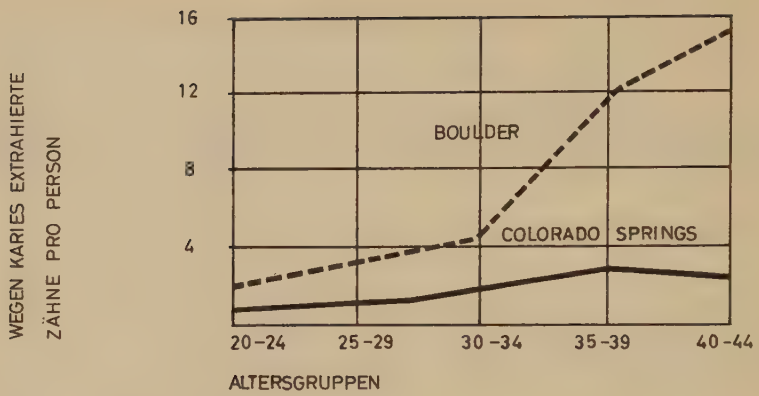


Abb.: 1b Auswirkung des natürlich fluoridierten Trinkwassers (2,5 mg F/l) in Colorado Springs auf die Erwachsenen, verglichen mit der Nachbarstadt Boulder ohne Fluor im Wasser, dargestellt an der Anzahl fehlender (extrahierter) Zähne (Th. HUERNY, 1963b).

Tabelle 1

		Kariesfreie Gebisse in %			
Anzahl der untersuchten Kinder	Alter	Grand Rapids mit 10-jähr. TWF	Muskegon ohne TWF	Brantford ohne mit 10-jähr. TWF	
561	6 jähr.	89	79,8	---	---
567	8 jähr.	49	27,5	---	---
515	10 jähr.	26	5,7	5,7	43,3
224	13 jähr.	10,7	1,6	1,8	18,7

Die Versuche bestätigen die Ansicht von H. T. DEAN: je früher die TWF nach der Geburt zur Wirkung kommt, desto stärker ist der Kariesschutz (zit. aus R. JEANNERET, 1962).

Siehe Abb. 2.

Inzwischen hat sich die ganze Welt mit diesen Problemen befaßt. Heute treffen wir auch in Europa praktisch in allen Ländern die TWF. In Amerika, der Geburtsstätte der TWF, trinken heute über 40 Millionen Einwohner natürlich oder künstlich fluoridiertes Trinkwasser. Schäden wurden keine beobachtet, es sei denn gefleckter Schmelz, der aber erst bei einem Fluor-Gehalt von 1,5 mg F/l und mehr auftritt (TH. HUERNY, 1956).

Bei der künstlichen TWF wird dem Trinkwasser 1 mg Fluor pro Liter beigegeben.

Vorteile der TWF:

1. Die TWF gilt heute als wissenschaftlich abgesprochen. Sie wird als die natürlichste, wirksamste und erprobteste Maßnahme angesehen und von allen medizinischen und gesundheitlichen Institutionen überall dort empfohlen, wo sie durchführbar ist.
2. Sie ist kontrollierbar und finanziell günstig.
3. Sie ist eine kollektive Prophylaxe, d.h. erfaßt einen möglichst breiten Personenkreis.

4. Der Nutzen der TWF ist bis ins 45te Lebensjahr erwiesen (H.J. SCHMIDT, 1964b).

Nachteile:

Sie ist nur dort durchführbar, wo eine zentrale Wasserversorgung vorhanden ist.

2. Fluoridierung des Haushaltssalzes

Die Fluoridierung des Tafelsalzes als weitere Methode zur Kariesprophylaxe wurde in der Schweiz von H.J. WESPI (1956 / 1962) und Th. MARTHALER et al. (1961 / 1962b) klinisch erprobt und untersucht. Zur Bekämpfung des endemischen Kropfes in den Berggegenden der Schweiz wurde vor 40 Jahren das jodierte Vollsalz eingeführt. Da dieses jodierte Tafelsalz bei Neugeborenen, Schulkindern und Jugendlichen ausgezeichnete Erfolge zeitigte, lag der Gedanke nahe, das jodierte Kochsalz zu fluorieren, und so Kropf- und Kariesbekämpfung durch ein Fluor-Vollsalz zu kombinieren.

1955 wurde erstmals das sog. Fluor-Vollsalz in 1 kg-Paketen mit 10 mg Kaliumjodid + 200 mg Natriumfluorid pro kg zum Verkauf angeboten. Lange Zeit war die Verwendung sehr umstritten, bis Th. MARTHALER und M. THOMAS (1961) eine kariesreduzierende Wirkung von 22 % nach 5-jähriger Verwendung von Fluor-Vollsalz bei 8 - 9-jährigen Schulkindern der Stadt Zürich nachweisen konnte. Eine weitere Untersuchung von Th. MARTHALER und C. SCHENARDI (1962b) bei 8 - 10-jährigen über 5,5-jähriger Versuchszeit sicherte eine Kariesreduktion von 30 %.

Die vorsichtige Dosierung von 200 mg F/kg erweist sich heute nach 10-jähriger Erfahrung als zu gering. Nach H.J. WESPI (1962) sollte der Fluorgehalt pro Paket mindestens verdoppelt werden. H.R. MÜHLEMANN und Th. MARTHALER (1962a) schlagen an Stelle der Verdoppelung ein Kombinationsverfahren mit einer lokalen Fluor-Applikation als Ergänzung vor.

Die Gegner der Salzfluoridierung warnen vor einem evtl. Antagonismus zwischen Fluor und Jod in der Schilddrüsenfunktion. Untersuchungen von P. GALLETTI, H.R. HELD, H. KORRODI und T. WEGMANN (1955) haben keinen Antagonismus zwischen diesen Verwandtschaftshalogenen erkennen lassen, sofern die Dosis nicht über 2 mg F/die hinaus geht.

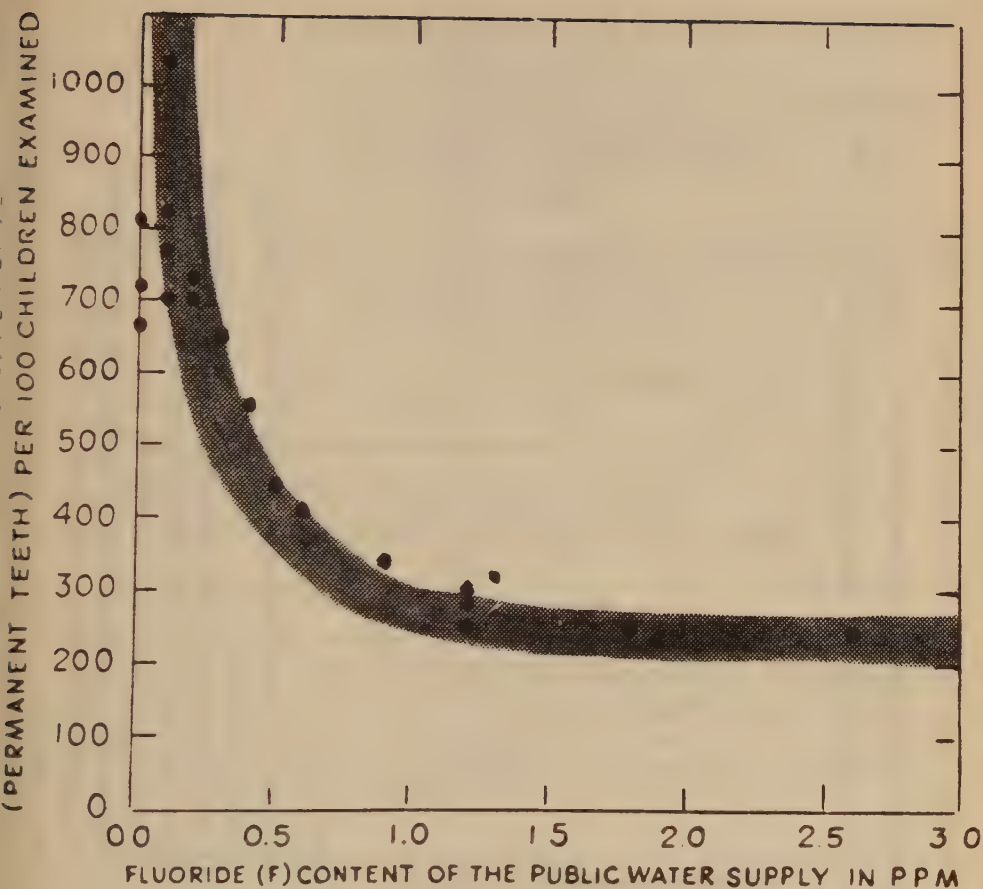


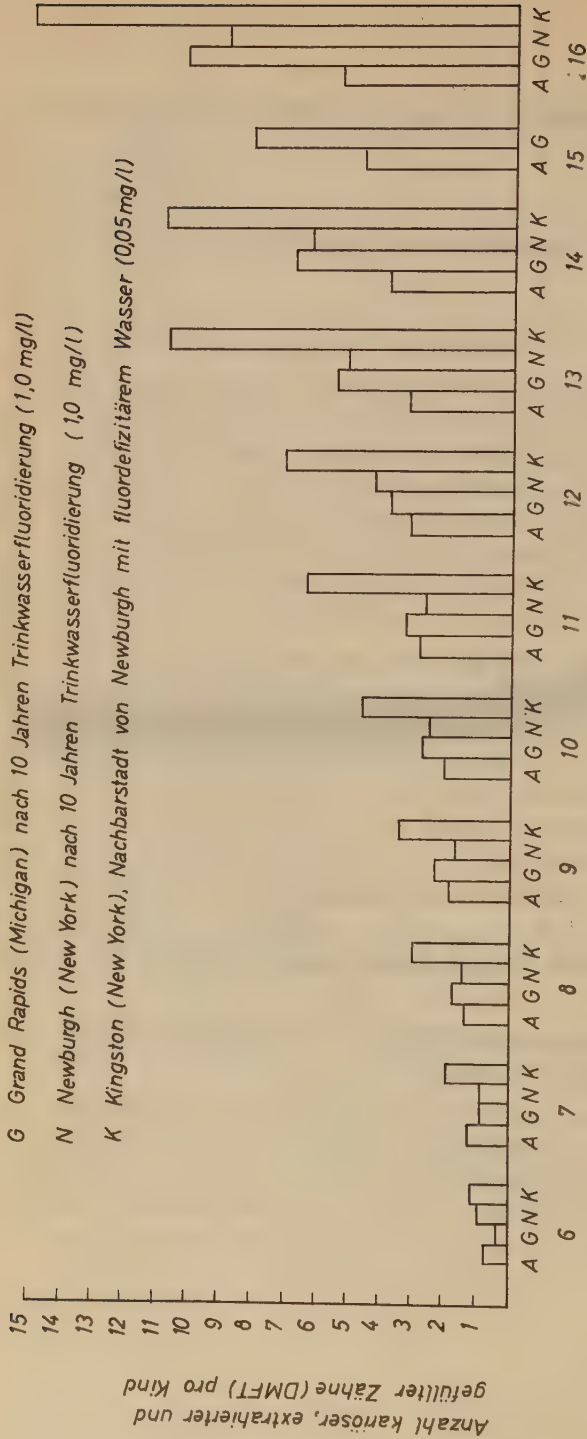
Abb.: 1c Abhängigkeit des Zahnkaries-Befalls vom Fluorgehalt des Trinkwassers (Th. HUERNY, 1963a).

A Aurora (Illinois) mit 1,2 mg/l natürlichem Fluorgehalt des Wassers

G Grand Rapids (Michigan) nach 10 Jahren Trinkwasserfluoridierung (1,0 mg/l)

N Newburgh (New York) nach 10 Jahren Trinkwasserfluoridierung (1,0 mg/l)

K Kingston (New York), Nachbarstadt von Newburgh mit fluordefizitärem Wasser (0,05 mg/l)



Alter der untersuchten Kinder

Abb. 2: DMF-Index: Anzahl kariöser (decayed), fehlender (missed), gefüllter (filled) Zähne.

Diese Darstellung zeigt den Kariesbefall nach 10-jähriger TWF (künstlich 1 mg F/l) in den Städten Grand Rapids und Newburgh, verglichen mit einer Stadt (Aurora) mit optimalem natürlich fluoridiertem - und einer Stadt (Kingston) mit fluordefizitärem Trinkwasser (aus "Dental Public Health in New York State, 1859 - 1959").

- Vorteile:
- kollektive Prophylaxe, wo die TWF nicht durchführbar ist.
 - universelle Anwendbarkeit (Stadt- und Landbevölkerung)
 - billigste Form der Massenprophylaxe
 - Möglichkeit des individuellen Ausweichens, d.h. es besteht kein Kaufzwang.

- Nachteile:
- Jene Altersklassen werden nicht erfaßt, die eine Fluor-Zufuhr am dringendsten benötigen, wie Säuglinge, Kleinkinder und schwangere Frauen.

(Th. WESPI, 1962 / H.J. SCHMIDT, 1964a)

Das Fluor-Haushaltungssalz darf nur dort verkauft werden, wo:

1. keine TWF oder Milchfluoridierung vorhanden ist.
2. der Fluor-Gehalt des Trinkwassers unter 0,6 mg F/l liegt.

3. Fluoridierung der Milch

Da ja auch die Milch (wie das Wasser) an sich schon Fluor enthält, propagierte E. ZIEGLER (1956 / 1957) die Fluorierung der Milch. Die Fluor-Resorption aus fluoridierter Milch konnte bei Belastungsversuchen einwandfrei nachgewiesen werden (E. ZIEGLER, 1957). Die Fluor-Milch in der Dosierung von 1 mg F/l, in Form von 2,2 %iger Natriumfluorid-Lösung, wird weder chemisch noch geschmacklich beeinträchtigt.

Da in der Stadt Winterthur (Zürich) die TWF nach amerikanischem Muster aus technischen, finanziellen und physiologischen Gründen nicht durchführbar war, startete man einen kollektiven Großversuch mit fluoridierter Milch. Dieser 10-jährige klinische Versuch an Schulkindern aus Winterthur zeigte eine Kariesreduktion bis zu 47 % (R. WIRZ, 1964).

- Vorteile:
- Durch die Milchfluoridierung werden im Gegensatz zur Salzfluoridierung gerade jene Bevölkerungskategorien erfaßt, die das Fluor am ehesten benötigen: Kleinkinder und Jugendliche, schwangere und stillende Mütter.
 - Günstige Dosierungsmöglichkeit (nach Mc CLURE)
 - einfache und billige Durchführbarkeit.
 - Kontrollierbarkeit durch analytische Untersuchungen von Milchproben durch den Lebensmittelchemiker.
 - Kollektive Methode, die der TWF ebenbürtig sein dürfte.

4. Fluoridierung mittels Fluor-Tabletten

A.J. HELD und F. PIQUET (1956) sind durch langjährige klinische und chemische Untersuchungen mit Zymafluor (NaF) und Ossopan (Knochenextrakte) zu folgenden Resultaten gekommen:

1. Das in Tablettenform eingenommene Fluor wird resorbiert, gelangt in die Blutbahn und wird in die Zahnhartsubstanz eingebaut. Diese Schlußfolgerung ergibt sich aus klinischen Versuchen und Blutfluorbestimmungen an schwangeren Frauen, sowie aus klinischen Versuchen an Kindern, und Fluor-Bestimmungen an intakten Zähnen, die nach Fluor-Tabletten-verabreichung extrahiert wurden; wobei die ebenfalls intakten symmetrischen Zähne, die vor Beginn der Fluor-Verabreichung extrahiert wurden, zum Vergleich dienten.
2. Für die Kariesprophylaxe mit Fluor-Tabletten dürfen nur Verbindungen verwendet werden, deren Resorbierbarkeit zahlenmäßig bekannt ist, damit die äquivalenten Fluor-Dosen, bezogen auf die praktisch 100 %ige Resorption des prophylaktischen Natriumfluorids (NaF) berechnet werden können.
3. Die klinischen Untersuchungen an 6 - 8-jährigen Kindern ergaben eine überzeugende Karieshemmwirkung (A.J. HELD, 1954).
4. Voraussetzung für eine Fluorprophylaxe mit Fluor-Tabletten ist eine genaue Dosierung. Sie muß unter ärztlicher Kontrolle stehen, da eine evtl. Überdosierung unbedingt vermieden werden muß. Natürlich muß der Fluorgehalt des lokalen Trinkwassers auch bekannt sein.

H.R. MÜHLEMANN (1962a) spricht von einer 20 - 30 %igen Karieshemmung mit Fluor-Tabletten.

- Vorteile:
- individuelle und genaue Dosierungsmöglichkeit nach Alter und Gewicht.
 - soziale Verteilung durch Kindergärten und Schulen.
 - Früher Prophylaxebeginn (vom 3. Schwangerschaftsmonat an).

Nachteile:

- als kollektive Prophylaxe ist sie abzulehnen.
- Tablettsucht schon im Kindesalter.
- Mitarbeit von Lehrern und Eltern ermüdet.
- nur endogene Wirkung.
- Mundhygiene wird vernachlässigt.

(A.J. HELD, 1954 / 1956).

II. INDIVIDUELLE FLUOR-PROPHYLAXE

1. Lokale Applikation mittels Fluor-Lösungen

Diese Art der Fluor-Anwendung zur Kariesreduktion hat besonders dort große Bedeutung gewonnen, wo keine oder nur eine geringe, ungenügende kollektive Fluorprophylaxe durchführbar ist.

J. KNUTSON (1948) führte schon 1948 eine 3-jährige Untersuchung an Kindern mit lokaler Fluor-Applikation durch. Nach gründlicher Zahnreinigung pinselte er eine 2 %ige Natriumfluoridlösung in Serien von 4 Applikationen innerhalb von 4 Wochen. Die Auswertung zeitigte eine Karieshemmung von ca. 40 %.

H. BERGEN und E. WELANDER (1960) belegen eine Versuchsreihe bei 5500 Stockholmer Schulkindern. Die Kinder putzten 4 x jährlich unter Aufsicht ihre Zähne mit einer 1 %igen Natriumfluorid-Lösung. Nach 2-jähriger Versuchszeit konnte, verglichen mit nicht behandelten Kindern, eine Kariesreduktion von 15 - 30 % beobachtet werden.

P. TORELL (1964) sieht in der Mundspülung mit Fluor-Lösungen die erfolgreichste lokale Applikationsmethode. Auch er führte an einem großen Probandengut 3 Jahre lang alle 14 Tage eine kontrollierte Mundspülung mit 0,2 %igem Natriumfluorid durch. Die Auswertung ergab eine hohe Kariesreduktion.

Vergleichsversuche mit Natriumfluorid und Zinnfluorid ergaben eine eindeutige Wirkungsüberlegenheit zugunsten des letztgenannten; leider aber zerfällt das Zinnfluorid sehr schnell, ist also nicht lange haltbar (Hydrolyse).

GISH et al. (1962) spricht von einer 50 %igen Karieshemmung durch eine jährlich 1 x applizierte 8 %ige Zinnfluoridlösung während 5 Jahren. Ausgezeichnete Resultate mit einer Aminfluorid-Lösung erklärt H.R. MÜHLEMANN (1963) durch ihre gute Oberflächenaktivität und ihre hohe Affinität zum Zahnschmelz.

- Vorteile:
- ausgezeichnete Ergänzungsmethode
 - individuelle Therapie
 - leichte Kontrollierbarkeit, weil vom Zahnarzt selbst durchgeführt.
 - Als Kombinationsmethode ist sie wärmstens zu empfehlen.

(H. R. MÜHLEMANN (1962a + b / 1963,
Th. HUERNY (1963c).

Nachteile: - relativ großer Arbeitsaufwand (Wiederholungen).

2. Fluor-Propylaxe mittels Fluor-Zahnpasten

Fluor-Zahnpasten wirken karieshemmend, wenn es gelingt, die intakten oder bereits schon kariös veränderten Schmelzoberflächen mit Fluor anzureichern.

Vor 4 Jahren versammelten sich am "Caries Symposium, Zürich" kompetente Fachleute auf dem Forschungsgebiet der fluorhaltigen Zahnpasten. Man kam überein, daß unter bestimmten Voraussetzungen die Möglichkeit besteht, mit Fluor-Zahnpasten individuelle Karies-Propylaxe mit Erfolg zu betreiben, obwohl sich die einzelnen Fachleute über die Größe der Schutzwirkung nicht einig waren (H. R. MÜHLEMANN u. K. KÖNIG (1961).

J. C. MUHLER et al. (1955) stellte anhand von Laborversuchen eine bessere Karieshemmwirkung der Zinnfluorid-Zahnpasten gegenüber einer Natrium-fluorid-Zahnpaste fest. Weiter untersuchte er die verschiedensten Fluor-Zahnpasten-Verbindungen in ein-, zwei- und dreijährigen Versuchen an Kindern (1957 / 1958 / 1960). Alle wiesen eine deutliche Karieshemmung in verschiedenen Größenordnungen auf.

Eine 3-jährige Untersuchung mit der in Amerika bereits gut eingeführten KREST-Zahnpaste (SnF_2) an 500 Kindern ergab eine zur Behandlungszeit linear zunehmende signifikante Kariesreduktion (J. C. MUHLER, 1962).

Bei einer klinischen Versuchsreihe von S. B. FINN u. H. C. JAMISON (1964) war eine 0,76 %ige Natrium-monofluorophosphat-Zahnpaste ($\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$), einer 0,4 %igen Zinnfluorid (SnF_2)- und einer 2,0 %igen Natrium-N-laurolylsarcosinat-Zahnpaste weit überlegen.

H. R. MÜHLEMANN et al. (1958) verglich die Diaminfluoridverbindungen 297 und 242 mit dem anorganischen Zinnfluorid (SnF_2) auf den Grad ihres Entkalkungsschutzes auf der Zahnoberfläche, wobei die Aminfluoride einen höheren Schutz aufwiesen.

J.C. MUHLER (1958) und A. KROENCKE (1961) bestätigen diese Ergebnisse.

Eine deutliche Wirkung aminfluoridhaltiger Zahnpasten gegen den Karies-Zuwachs beweist uns TH. MARTHALER (1962a / 1963 / 1965) in einer 18-monatigen und einer 3- und 5-jährigen klinischen Versuchsreihe; konnte er doch eine prozentuale Karieshemmung zwischen 17 % und 32 % feststellen. Eine Schwierigkeit sieht man heute in der langsamen Inaktivierung der aktiven Fluoride in den Pasten, bedingt durch die in der Paste vorhandenen Abrasiv- und Netzmittel (H.R. MÜHLEMANN, K. KÖNIG und B. LANGE (1964). Diese Inaktivierungserscheinung versucht man durch kompatible Scheuerstoffe zu verhindern. So verwendet MUHLER für die unbeständige Zinnfluorid-Zahnpaste das hitzebeständige Calciumpyrophosphat als kompatiblen Scheuerstoff. In einer klinischen Studie beweist TH. MARTHALER (1962) und H.R. MÜHLEMANN (1964), daß Aminfluorid-Zahnpasten, die als kompatible Scheuermittel Metaphosphate oder Bariumphosphate enthalten, ihre karieshemmende Wirkung beibehalten.

Die Resultate beweisen, daß die aktiven Fluor-Zahnpasten ein Hilfsmittel zur individuellen Schmelzfluoridierung darstellen. Die Zukunft wird zeigen, welche Kariesreduktionen zu erwarten sind (H.R. MÜHLEMANN, 1963).

Als Kombinationsmittel mit der präeruptiven Fluoridierung durch TWF, Fluor-Salz, Fluor-Milch oder Fluor-Tabletten, oder mit der posteruptiven Pinselung von Fluor-Lösungen ist sie sicher empfehlenswert.

Eventuelle Toxikologie der Fluor-Zahnpasten

Die von F.A. SMITH und H.C. HODGE (1959) für den Menschen errechnete Fluor-Letaldosis liegt bei 50 mg F/kg Körpergewicht, d.h. ein 15 kg schweres Kind hätte den Inhalt von 7,5 vollen 0,125 %igen Fluor-Zahnpastatuben zu schlucken. Die zahlreichen und gründlichen Toxizitätsstudien in den USA, in Gegenden mit fluoridiertem Trinkwasser haben nicht nur die Gefährlosigkeit der TWF bewiesen, sondern auch gezeigt, daß der zusätzliche Gebrauch fluorhaltiger Zahnpasten in Gebieten mit fluoridiertem Trinkwasser, Fluor-Salz, fluoridierter Milch oder mit Fluor-Tabletten zu keinem "mottling" führt.

H.R. MÜHLEMANN schreibt in seiner "Toxikologie fluorhaltiger Zahnpasten" (1964) wörtlich: "Die Fluor-Mengen, die beim Zähneputzen unabsichtlich verschluckt werden, sind viel zu gering, um Zahnfluorose oder sonstige akute pathologische Erscheinungen hervorzurufen, da die meisten auf dem Markt frei verkäuflichen fluorhaltigen Zahnpasten einen Fluor-Gehalt von nur 0,1 - 0,125 % aufweisen."

III. ZEITBEGINN FÜR EINE OPTIMALE FLUOR-PROPHYLAXE

Alle klinischen Versuche und Untersuchungen haben eindeutig gezeigt, daß die Kariesresistenz um so größer ist, je früher der Organismus der Fluor-Aufnahme ausgesetzt ist; d.h. die auf endogenem Weg zur Wirkung kommende Fluor-Prophylaxe sollte während der Schmelzbildung und Schmelzreifung geschehen.

Der Schmelz des Zahnes kann nach H.R. MÜHLEMANN und TH. MARTHALER (1962a) während 3 Phasen mit Fluor angereichert werden:

1. Phase: Während der Bildung der organischen Matrix und der darauffolgenden Mineralisation.
2. Phase: Während des über mehrere Jahre dauernden präeruptiven Stadiums, nach Erschöpfung der Ameloblastentätigkeit. Die Fluor-Anreicherung erfolgt hier sehr wahrscheinlich von der Interstizialflüssigkeit aus.
3. Phase: Während der posteruptiven Phase, also nach Durchbruch des Zahnes. Fluor-Anreicherung via Mundhöhle.

Über Sinn und Wirkung der Fluor-Prophylaxe während der 1. Phase gehen die Meinungen auseinander:

A. J. HELD (1954) findet die Fluor-Verabreichung während der Schwangerschaft und Laktationszeit sehr sinnvoll.

F. A. ARNOLD et al. (1962) sieht bei der Fluor-Prophylaxe von Geburt an eine durchschnittliche Karieshemmung von 52,3 %.

O. BACKER DIRKS (1963) will schon vom 3. Schwangerschaftsmonat an mit der Fluor-Prophylaxe beginnen.

A. L. RUSSEL (1949), Y. ERICSSON et al. (1960) und F. BRUDEVOLD (1962) geben der Fluor-Aufnahme während der 1. Phase nur geringe Bedeutung, da in diesem Zeitpunkt das Fluor, unabhängig von der Höhe des Angebotes, keine hohen Werte erreicht.

H. T. DEAN (zit. n. J. FECHT (1960) / H. J. SCHMIDT (1964a) hält das präeruptive Stadium für die wichtigste Phase zur wirksamen Fluor-Prophylaxe. K. KÖNIG (1962) und H. R. MÜHLEMANN (1962) sehen die optimale Wirkung in Phase 2 und Phase 3. Eine Fluoridierung während der 1. Phase allein prägt keinen Kariesschutz, da die aufgenommene Fluormenge im Schmelz in den darauffolgenden Jahren wieder verlorengeht (A. L. RUSSEL (1949), K. KÖNIG (1962)).

Allgemein kann gesagt werden, daß die prophylaktische Fluorwirkung in allen 3 Phasen erreicht werden kann, wobei sie aber in Phase 2 und 3 am stärksten in Erscheinung tritt.

C. TIEREXPERIMENTE IN DER FLUORFORSCHUNG

Während die *in vitro* Untersuchungen vorwiegend Hemmstoffe auf anti-enzymatische und schmelzlöslichkeitsherabsetzende Eigenschaften testen, erfolgt im Tierversuch die Prüfung der in Laboratorien als aussichtsreich beurteilten Kariesprophylaktica.

Als günstigstes, d.h. kariesanfälligstes Versuchstier zur Erzeugung von Karies hat sich die Osborne-Mendel-Ratte (R.M. STEPHAN et al. 1955) erwiesen, während A. STRALFORS (1962) erfolgreiche Versuche mit Hamstern ausführte.

Bis zu Beginn der Fünfzigerjahre betrug die durchschnittliche Dauer zur experimentell erzeugten Rattenkaries sowohl in den USA als auch in Europa ca. 3 - 6 Monate, ein Zeitaufwand, der die Kariesforschung ungemein belastet und bremst (H.R. MÜHLEMANN, TH. MARTHALER, K. KÖNIG und H. S. SCHMID (1956).

Das Bedürfnis nach besseren und schnelleren Experimentalbedingungen lag auf der Hand.

R. M. STEPHAN veröffentlichte Kariesbefallszahlen bei einer 56-tägigen Experimentalzeit (H.R. MÜHLEMANN et al. 1956).

F. L. LOSEE, L. J. GERENDE und J. L. NEMES (1955) berichten über "A thirty-day-cariogenic diet for Osborne-Mendel rats".

F. J. MC CLURE (1955) wies im Rahmen eines Teilbefundes auf die Möglichkeit 30-tägiger *in vivo*-Cariesteste hin.

Unter entsprechenden Versuchsbedingungen und adäquaten Beobachtungsmethoden (mikroskopische Auswertung am Schliff) konnte H. R. MÜHLEMANN und Mitarbeiter die Experimentalzeit der erzeugten Rattenkaries von 44 bzw. 22 Tagen auf 15, ja sogar auf 10 Tage verkürzen (H. R. MÜHLEMANN und Mitarbeiter, 1956 / 1958 / 1960).

Diese neue und verfeinerte Methodik der kurzfristig erzeugten Rattenkaries von MÜHLEMANN und Mitarbeitern gestattet eine raschere und genauere Prüfung kariesprophylaktischer Stoffe.

D. EIGENE TIERVERSUCHE

J.C. MUHLER (1953 / 1955) untersuchte die Hemmwirkung verschiedener Fluorlösungen bei der Rattenkaries und beschreibt eine Überlegenheit des Zinnfluorids gegenüber dem Natriumfluorid.

Die Lösungen mischte er jeweils dem Trinkwasser in einer Fluor-Konzentration von 9 - 10 ppm bei, wobei das Zinnfluorid wegen Inaktivierungsgefahr täglich frisch zubereitet wurde.

H.R. MÜHLEMANN und Mitarbeiter (1956 / 1958 / 1960 / 1961) und seine Mitarbeiter erforschten mit ihrer verfeinerten Methodik in der Hauptsache Wirkung und Erfolg verschiedener Fluorzahnpasten. Aus den Versuchen geht eindeutig hervor, daß die von MÜHLEMANN untersuchte Aminfluoridzahnpaste "ELMEX" im Vergleich zur Natriumfluorid- und Zinnfluoridzahnpaste den größten Kariesschutz erzeugte.

In unserem Rattenkariesversuch untersuchten wir die Wirkungsweise der laut Literatur erfolgreichsten Fluorzahnpastalösungen: einer Zinnfluorid-Lösung (die täglich frisch zubereitet wurde) und der in der ELMEX-Zahnpaste enthaltenen Aminfluorid-Lösung.

In unserer Versuchsreihe lehnten wir uns, mit einigen Modifikationen, an die von K. KÖNIG et al. (1958) ausgearbeitete Methodik zur Erzeugung kurzfristiger Rattenkaries an. Sie darf heute wohl als die beste und genaueste Methode zur Prüfung von kariesprophylaktischen Stoffen angesehen werden, da sie sowohl die Progressions- wie auch die Initiationshemmung eines Hemmstoffes erfaßt, d.h. sie erlaubt dem Untersucher, die Karies in seinen entscheidenden Entstehungsstadien zu beobachten und dadurch eine experimentelle Hemmung der Läsionsentstehung zu beurteilen.

I. METHODIK UND VERSUCHSANORDNUNG

Als Versuchstier wurde die hoch kariesanfällige Osborne-Mendel-Ratte verwendet.

104 Jungtiere wurden im Alter von 21 Tagen auf IV Gruppen mit je 4 Käfigen verteilt, d.h. 25 Ratten und 1 Reservetier pro Versuchsgruppe.

Alle Tiere wurden innerhalb des Wurfes nach Zufall auf zwei Hemmstoffgruppen, eine Placebo- und eine Kontrollgruppe regelmäßig verteilt, um eventuell stärker kariogene Veranlagungen einzelner Würfe auszuschalten. Eine Grup-

pierung nach Geschlecht unterblieb, weil die Versuche von MÜHLEMANN et al. (1956) keine Hinweise auf eine Abhängigkeit des Kariesbefalls vom Geschlecht gezeigt hatten.

Die Ratten hielten sich in Käfigen mit Metallböden in einem Stall mit konstanter Temperatur auf.

Zwei Hemmstoffe hatten wir auf ihre Schutzwirkung bei kurzfristig erzeugter Rattenkaries zu untersuchen:

- a) die Aminfluorid-Lösung GA 297 oder "ELMEX-FLUID"[®]
- b) eine Zinnfluorid-Lösung, die analog der ELMEX-Lösung auf 1 % reagibles Fluor eingestellt und täglich frisch zubereitet wurde.

Die Wirkstoffe, Zinnfluorid für Gruppe I und GA 297 für Gruppe II, wurden vom 21. Lebenstag an 14 Tage lang täglich 10 - 15 sec mit Pinzette und Wattebausch auf die Unterkiefermolaren appliziert. Die Placebogruppe (Gruppe III) wurde analog mit destilliertem Wasser behandelt. Gruppe IV diente als Kontrollgruppe.

Als trockene kariogene Nahrung diente die Kost "STEPHAN 580", bestehend aus 66 % Rohrzucker, 32 % ungezuckerter Trockenmilch und 2 % Trockenleber.

Sowohl das destillierte Wasser wie auch die kariogene Kost wurden jeweils erst 2 Stunden nach der Behandlung beigegeben.

Am 15. Versuchstag wurden die Tiere in ihrem 36. Lebenstag getötet und wie am ersten Versuchstag gewogen.

1. Herstellung der Schliffpräparate

Die Rattenunterkiefer werden mit Schere und Pinzette grob präpariert und mindestens 48 Stunden in 10 %igem Formalin fixiert. Nach der Fixation lassen sich die Weichteile mit der Gingiva leicht und vollständig ablösen.

Die sagittalen Serienschliffe werden mit der Schleifmaschine von R. KÖHLER (Physiolog. Institut der Universität Mainz) nach Angaben von B.C.P. JANSEN mit Hilfe einer diamantbelegten Phosphorbronze folie angefertigt. Das Verfahren wurde auch von W. BÜTTNER, H.D. CREMER und M. HERRMANN beschrieben (1956).

Die sauber präparierten Unterkieferhälften werden mit der bukkalen Seite ge-

gen die Scheibe unter vertikaler Orientierung der Molarenkronachse mit thermoplastischer Kerr-Abdruckmasse auf dem mit der Mikrometerschraube verschiebbaren Objekthalter fixiert. Die sagittale Achse der Zahnreihe muß mit der Schnittebene der rotierenden Schleifscheibe genau in Parallelität gebracht werden.

Die Schnittfläche der 90 μ dicken Phosphorbronzescheibe wird mit einer Diamantpaste (Fa. E. Winter & Sohn, Hamburg) beschickt.

Um die mesio-bukkalen Nebenfissuren sicher darstellen zu können, beginnt man das Schleifen der Molaren von der bukkalen Seite her. Unter Wasserberieselung wird jeweils so tief geschnitten, daß der Kiefer nicht in einzelne Schliffe zerfallen kann, sich aber später mit Hilfe eines Skalpells leicht zerteilen läßt,

Die nun aus 5 - 7 Schliffen bestehenden, aber noch nicht endgültig zertrennten, Kieferhälften werden nun an der Luft mehrere Stunden getrocknet.

2. Färbung der Schliffpräparate

Um die mikroskopische Untersuchung der Schmelz- und Dentinläsionen zu erleichtern, werden die trockenen Kieferhälftenschnitte mit fuchsinschweflicher Säure (Schiff-Reagenz nach Graumann) angefärbt. Damit eine diffuse Anfärbung vermieden werden kann, soll das Reagenz nicht länger als 15 - 20 sec auf die Schnitte einwirken und anschließend sofort unter fließendem Wasser gespült werden. Gesunder Schmelz und Dentin bleiben ungefärbt, während kariöser und unreifer Schmelz sich intensiv rot bis rotviolett färbt.

Die Kieferhälften werden anschließend mit einem Skalpell in die einzelnen Schliffe getrennt, in richtiger Folge, von bukkal (unten) nach lingual (oben), in einer Reihe, Fissur unter Fissur, auf einen Objekträger aufgereiht und mit einem vollkommen durchsichtigen Klebeband (Scotch) von der Breite des Objekträgers fixiert.

Liegen nun pro Kieferhälfte 6 Schliffe vor, so können wir den Schliffbefund an 12 Ebenen pro Tier untersuchen.

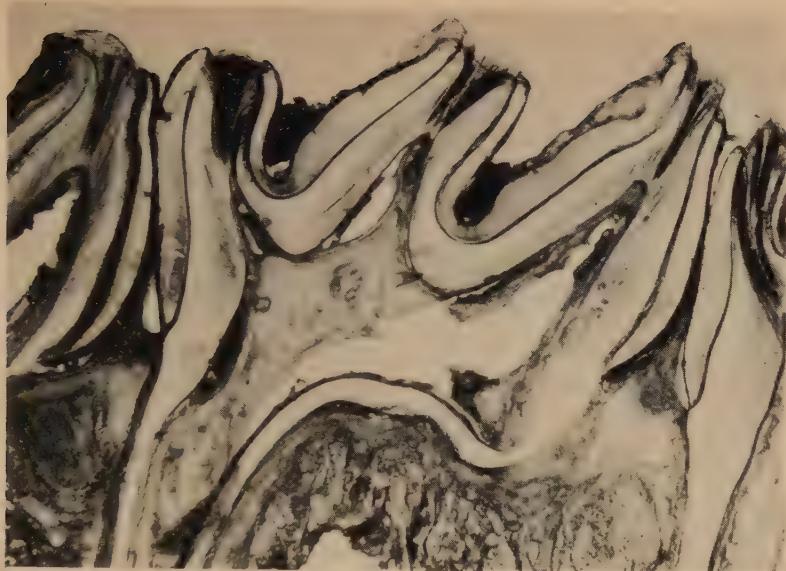


Abb. 3a: Sagittalschliff durch den zweiten Molaren des rechten Unterkiefers. Färbung mit Schiff's Reagenz nach Graumann.
Vergr.: 1 : 40

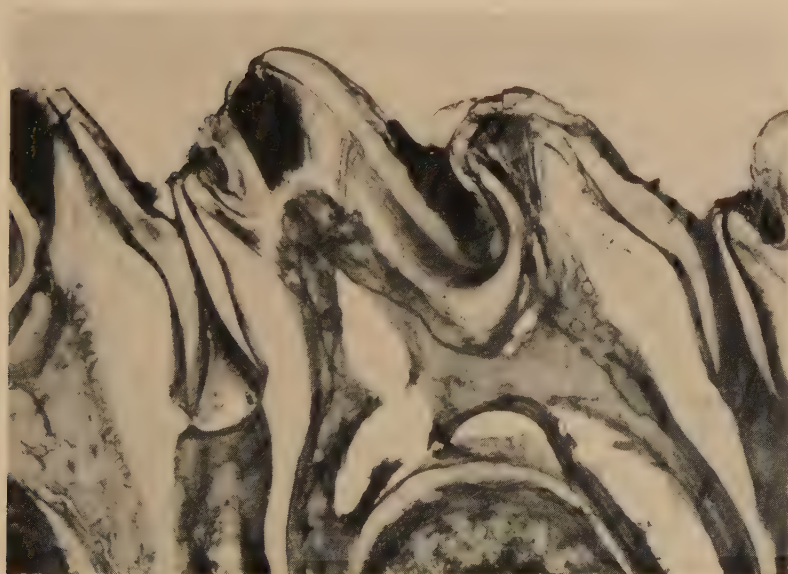


Abb. 3b: Sagittalschliff eines zweiten Molaren im linken Unterkiefer mit stärkerem Kariesbefall (B_2) der distalen Fissur.
Färbung und Vergr. wie oben.

3. Mikroskopische Untersuchung und Läsionsgrade

Die 120 - 150 μ dicken Schliffpräparate werden mit Hilfe eines Stereo-Mikroskopes im auffallenden Licht bei 25 - 40 facher Vergrößerung untersucht (siehe Abb. 3a und Abb. 3b).

Die Beurteilung der Kariesläsionen wurde von zwei Untersuchern (RIETHE - ZILZ), die schon über 1000 Kiefer mikroskopisch ausgewertet haben, unabhängig voneinander schriftlich festgelegt. Bei nicht übereinstimmenden Ergebnissen wurde in gemeinsamer Diskussion an Hand des betreffenden Präparates ein endgültiges Resultat festgelegt. Um eine vorurteilslose Beurteilung zu gewährleisten, war den Untersuchern die Gruppenzugehörigkeit der jeweils zu beurteilenden Präparate nicht bekannt.

Die Läsionsgrade

Die Schwere der kariösen Hartschmelzveränderungen, wie sie im Sagittalschliff imponieren, wurden nach der Gradeinteilung wie sie MÜHLEMANN et al. (1958) in seiner Methodik beschrieben hat, folgendermaßen definiert und unterteilt:

- Grad A: Die Farbreaktion ist auf den Schmelz beschränkt; bei intakter Schmelzoberfläche und nicht angefärbter Schmelz-Dentingrenze.
- Grad B₁: Die Farbreaktion ist an der Schmelz-Dentingrenze verstärkt (nach MÜHLEMANN Grad T).
- Grad B₂: Farbreaktion an und jenseits der Schmelz-Dentingrenze; halbmondförmige Ausbreitung des Prozesses unter dem Schmelz; beginnende Dentinbeteiligung, d.h. Tieferfortschreiten der kariösen Zerstörung jenseits der Schmelz-Dentingrenze mit deutlicher Dekomposition des Dentins, die sich bei Austrocknung als Schrumpfung und schmaler Spalt zwischen Schmelz und Dentin äußert (nach MÜHLEMANN Grad B).
- Grad C: Intensive Dentinfärbung in die Tiefe des Dentins und entlang der Schmelz-Dentingrenze; höckerwärts fortgeschrittene Dentinkaries bei beginnender Abhebung des Schmelzes mit beginnender Kavitation.

Beim Aufnehmen des Schliffbefundes werden die kariösen Läsionen nach Anzahl und Schwere beurteilt und in ein modifiziertes Schema auf Randloch-

Auswertungskarten eingetragen (Abb. 4). Die Karten enthalten auf der Vorderseite das Sagittalschliff-Schema des Unterkiefers, bei dem alle Fissuren auf eine Ebene projiziert sind. Das Schema des Oberkiefers, der bei unserem Versuch nicht berücksichtigt wird, nimmt die Rückseite der Karte ein.

Die Auswertungskarte enthält weitere Rubriken zur Eintragung der transversalen und longitudinalen Auswertung, Tiernummer, Stamm, Gruppe, Käfig, Daten der Geburt, des Versuchbeginns und des Tötungstages, sowie der Kost vor und während des Versuches.

Diese Randlochkarten gestatten aus großem Versuchsmaterial schnell und lückenlos die Karten auszunadeln, die unter bestimmten Versuchsbedingungen standen und zu irgendwelchen beliebigen Vergleichen herangezogen werden sollen.

II. METHODIK DER AUSWERTUNG

Der Erkrankungsgrad des Rattengebisses wird nach dem mikroskopischen Schliffbefund bewertet. Er besagt, wieviele Fissuren im Augenblick der Tötung des Versuchstieres gesund (Grad 0) und wieviele im Sinne der A-B₁-B₂- und C-Läsionen verändert sind.

Vergleichen wir nun die Schliffbefunde zweier Tiere aus zwei verschiedenen Gruppen bzw. deren unterschiedlich stark angefärbten und entwickelten einzelnen Läsionen, so bezeichnen wir diese Vergleichsart als transversale Auswertung (s. Tabelle 2, linke Seite).

Um die Schliffbefunde aber statistisch auswerten zu können, müssen wir den verschieden schweren Läsionen "Gewichtszahlen" zuteilen, etwa nach folgendem willkürlichen Vorschlag von K. KÖNIG, H.R. MÜHLEMANN und TH. MARTHALER (1958):

Läsion 0	=	Gewicht 0
Läsion A	=	Gewicht 1
Läsion B	=	Gewicht 2
Läsion B ₁	=	Gewicht 3
Läsion B ₂	=	Gewicht 3
Läsion C	=	Gewicht 4

Eine aufschlußreiche Kariesauswertung muß die Kenntnis der Häufigkeit sämtlicher Läsionsgrade zur Grundlage haben; deshalb kann auf eine getrennte Darstellung der Häufigkeit der verschiedenen Läsionsgrade nicht verzichtet werden (K. KÖNIG, H.R. MÜHLEMANN und TH. MARTHALER (1958).

O	V	B	D	Ch	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

RV.: Ri/Zi LV Stamm: Osborne-Mendel

Gruppe: Kontr. RN.: 89

Wurf:

G.:

Käfig: 2 Gew.: 81 g

Alter: Geb.: 7.6.65
V. beg.: 23.6.65
Tig.: 12.7.65

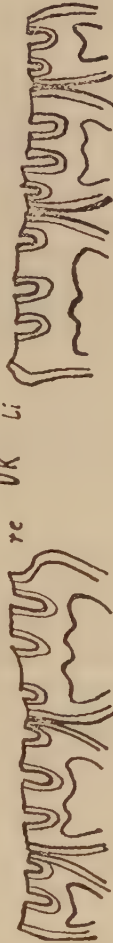
Kost: pränatal: Location: n. Entw.: Stephan 580

Untersucher: Ri/Zi

A C Bl B2 B2

B2 B2 B1 C B1

UK Li



Auswertung

Grad	A			B			C		
	li	re	insges.	li	re	insges.	li	re	insges.
li	-	2	2	2	2	4	1	1	2
re	1	1	2	1	2	3	1	1	2
insges.	1	3	4	3	4	7	2	2	4

total durchlaufen

Grad	A			B			C		
	li	re	insges.	li	re	insges.	li	re	insges.
li	2	5	7	5	3	8	1	1	2
re	5	4	9	4	3	7	1	1	2
insges.	7	9	16	9	6	15	2	2	4

Index li re insges.

7	4	2	1	7	4	2	1	7	4	2	1	7	4	2	1	7	4	2	1	7	4	2	1	7	4	2	1
28	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1

Um nun die Befunde der transversalen Auswertung genauer auswerten zu können, hat MÜHLEMANN die longitudinale Auswertung des dynamischen Kariesbefundes eingeführt.

Sie geht ebenfalls vom Schliffbefund, d.h. von der Häufigkeit der in den Schliffen vorhandenen individuellen Läsionen aus. Zur Erläuterung zitieren wir K. KÖNIG und Mitarb. (1958):

"Unter der Annahme, daß die Läsionen sich stets in der Reihenfolge 0 - A - B_1 - B_2 - C entwickeln, läßt sich aus dem Schliffbefund rekonstruieren, wie häufig die verschiedenen Läsionsstadien während des ganzen Kariesversuchs in allen untersuchten Fissuren aufgetreten waren, bzw. durchlaufen wurden. Dieses "total Durchlaufen" ist für Grad A gleich der Läsionszahl $A + B_1 + B_2 + C$ des mikroskopischen Schliffbefundes; denn die Läsionen B_1 , B_2 und C hatten das initiale Läsionsstadium A ebenfalls zu durchlaufen. Entsprechend ist in der longitudinalen Auswertung das "total Durchlaufen" für C gleich der im Schliff vorhandenen Läsionszahl C."

Die Rekonstruktion der "total durchlaufenen" Grade im Sinne der longitudinalen Auswertung ist in Tabelle 2 (rechte Seite) dargestellt.

Tabelle 2

Experimentelle Gruppe (Fall II): ELMEX, Tier Nr. 40

Kontrollgruppe (Fall I): Tier Nr. 89

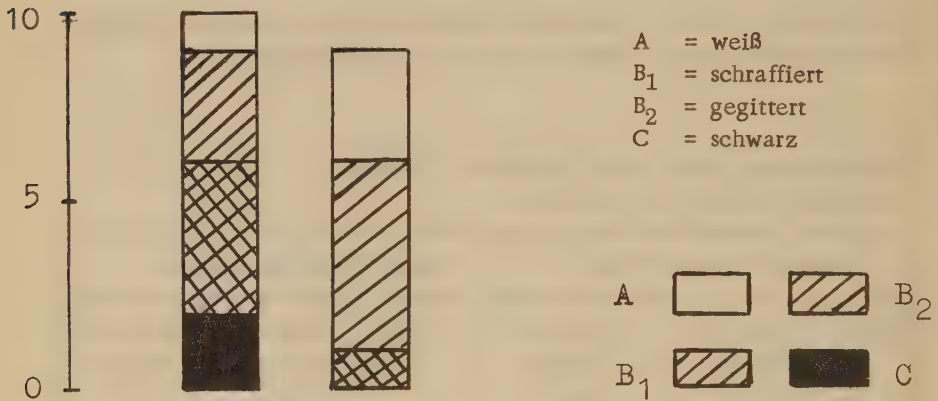
Transversale Auswertung			Longitudinale Auswertung		
Läsion	Kontroll- Gruppe Fall I	Experim. Gruppe Fall II	Läsion	Kontroll- Gruppe Fall I	Experim. Gruppe Fall II
A	1	3	A	10	9
B_1	3	5	B_1	9	6
B_2	4	1	B_2	6	1
C	2	-	C	2	-

Eine graphische Darstellung soll die longitudinale Auswertung noch erläutern.

"total Durchlaufen"	A	B ₁	B ₂	C
Fall I	10	9	6	2
Fall II	9	6	1	0

"total durchlaufene" Läsionen
der Fälle I + II

Die im Schliff vorhandenen Läsionen sind durch entsprechende Felder wieder-
gegeben:



Da die leichteren Stadien der Reihe nach über den schwereren angeordnet sind, setzt sich das "total Durchlaufen" eines jeden Stadiums aus dem entsprechenden Feld plus den darunterliegenden Feldern der schwereren Stadien zusammen.

Jeder Läsionsgrad ist also durch die Gesamthöhe des entsprechenden Feldes plus die gesamt darunterliegenden Felder dargestellt (K. KÖNIG, 1958).

Da im Oberkiefer eher leichte Stadien und nicht befallene Fissuren vorherrschen, im Unterkiefer dagegen schwerere Zerstörungen zu erwarten sind, wurde in diesen Versuchen nur der Unterkiefer berücksichtigt.

Auch der 3. Molar wurde in der Auswertung außer acht gelassen, da er in diesem Lebensalter noch nicht voll durchgebrochen ist.

So kommen pro Kieferhälfte 5 Fissuren zur Begutachtung, für m_1 drei und für m_2 zwei Fissuren.

Nach der Aufbereitung des Zahlenmaterials mit der longitudinalen Auswertungsmethode fällt es der medizinisch-mathematischen Statistik zu, Unterschiede und Beziehungen, die sich im Material eines Kariesversuches vermuten lassen, mit verschiedenen Prüfverfahren auf ihre Sicherheit zu untersuchen und von den Wirkungen des Zufalls abzugrenzen.

III. MIKROSKOPISCHE ERGEBNISSE

In den Tabellen 3 - 6 sind die Läsionsgrade aller Versuchstiere der 4 Gruppen aufgezeichnet, wie sie sich bei der mikroskopischen Auswertung der einzelnen Schliffpräparate ergaben. Die Summen (Maßzahlen) der einzelnen Schliffbefunde entstanden durch die "Gewichtszahlen" der verschiedenen Läsionen, wie wir sie auf Seite 22 beschrieben haben.

$\bar{x}$ ist der Durchschnittswert der jeweiligen Versuchsgruppe.

Die Tabellen 7 und 8 rekonstruieren das "Total Durchlaufen" pro Tier und Gruppe im Sinne der longitudinalen Auswertung nach K. KÖNIG, Th. MAR-
THALER und H.R. MÜHLEMANN (1958).

Tabelle 3

Mikroskopische Auswertung. Tier-Gruppe I

Tier No.	rechte Seite				linke Seite				x_i
	m_2	m_1			m_1	m_2			
1	- B ₂	A	B ₂	B ₁ (9)	A	B ₁	A	B ₂ - (7)	16
2	A B ₁	-	B ₁	A (6)	B ₁	B ₁	A	B ₂ A (9)	15
3	A B ₂	A	B ₁	B ₁ (9)	A	B ₁	A	B ₂ - (7)	16
4	- B ₁	A	B ₂	A (7)	A	B ₁	A	B ₂ A (8)	15
5	A B ₁	A	B ₁	A (7)	B ₁	B ₁	A	B ₁ - (7)	14
6	A B ₁	A	B ₂	B ₁ (9)	B ₁	B ₁	B ₁	B ₁ A (9)	18
7	A B ₁	A	B ₁	B ₁ (8)	B ₁	B ₂	A	B ₁ A (9)	17
8	A B ₁	A	B ₁	B ₁ (8)	B ₁	B ₂	A	B ₁ A (9)	17
9	- B ₂	A	B ₂	B ₁ (9)	B ₁	B ₁	A	B ₁ - (7)	16
10	A B ₁	A	B ₁	B ₁ (8)	B ₁	B ₁	A	B ₁ A (8)	16
11	A B ₂	-	B ₂	A (8)	A	B ₁	A	B ₂ - (7)	15
12	A B ₁	A	B ₁	A (7)	B ₁	B ₁	A	B ₂ A (9)	16
13	A B ₁	A	B ₁	B ₁ (8)	B ₁	B ₁	A	B ₁ - (7)	15
14	A B ₁	A	B ₂	B ₁ (9)	B ₁	B ₂	A	B ₁ - (8)	17
15	- B ₁	A	B ₂	B ₁ (8)	B ₂	B ₁	A	B ₁ - (8)	16
16	- B ₁	A	B ₂	B ₂ (9)	B ₁	B ₂	A	B ₂ - (10)	19
17	A B ₁	A	B ₁	B ₁ (8)	A	B ₁	A	B ₁ - (6)	14
18	A B ₁	A	B ₁	B ₁ (8)	A	B ₁	A	B ₁ - (6)	14
19	A B ₁	A	B ₁	B ₁ (8)	B ₁	B ₁	A	B ₁ A (8)	16
20	A B ₂	A	B ₂	B ₁ (10)	B ₁	B ₂	A	B ₂ A (10)	20
21	A B ₂	A	B ₂	B ₁ (10)	B ₁	B ₂	A	B ₂ - (9)	19
22	A B ₁	A	B ₂	A (8)	B ₁	B ₁	A	B ₂ - (9)	17
23	A B ₁	A	B ₁	B ₁ (8)	B ₁	B ₂	A	B ₁ A (9)	17
24	A B ₁	A	B ₁	B ₁ (8)	B ₁	B ₁	A	B ₁ A (8)	16
25	A B ₁	A	B ₁	B ₁ (8)	B ₁	B ₁	A	B ₁ A (8)	16
$\bar{x} = 16,28$									S = 407

x_i = Läsionsmaßzahl pro Tier

S = Summe der Läsionsmaßzahlen

$\bar{x}$ = durchschnittliche Läsionsmaßzahlen

Tabelle 4

Mikroskopische Auswertung. Tier-Gruppe II

Tier- No.	rechte Seite			linke Seite			x_i
	m_2	m_1		m_1	m_2		
1	A B ₁	A B ₂ B ₁	(9)	A B ₁ A	B ₁ A	(7)	16
2	- B ₂	- B ₂ B ₁	(8)	B ₁ B ₁ -	B ₁ -	(6)	14
3	- B ₂	- B ₁ A	(6)	B ₁ B ₁ -	B ₁ -	(6)	12
4	- B ₂	A B ₁ A	(7)	A B ₁ A	B ₁ -	(6)	13
5	- B ₂	A B ₁ A	(7)	A B ₁ A	B ₂ A	(7)	14
6	A B ₂	A B ₂ B ₁	(10)	A B ₂ A	B ₁ -	(7)	17
7	A B ₂	A B ₁ A	(8)	B ₁ B ₂ A	B ₂ A	(10)	18
8	- B ₁	A B ₁ B ₁	(7)	B ₂ B ₂ A	B ₁ -	(9)	16
9	- B ₂	A B ₁ B ₁	(8)	B ₁ B ₁ -	B ₁ -	(6)	14
10	A B ₁	A B ₁ B ₁	(8)	B ₁ B ₁ A	B ₁ A	(8)	16
11	A B ₁	A B ₁ A	(7)	B ₁ B ₁ A	B ₁ -	(7)	14
12	A B ₂	A B ₁ B ₁	(9)	B ₁ B ₁ A	B ₁ -	(7)	16
13	A B ₁	A B ₁ A	(7)	A B ₁ A	B ₁ A	(7)	14
14	- B ₁	- B ₁ B ₁	(6)	B ₁ B ₁ A	B ₁ A	(8)	14
15	A B ₁	A B ₁ B ₁	(8)	B ₁ B ₁ A	B ₂ -	(8)	16
16	A B ₂	- B ₁ A	(7)	B ₁ B ₂ -	B ₁ -	(7)	14
17	- B ₂	- B ₁ B ₁	(7)	B ₁ B ₁ A	B ₂ A	(9)	16
18	A B ₂	A B ₂ A	(9)	B ₁ B ₂ A	B ₂ -	(9)	18
19	A B ₂	A B ₂ A	(9)	B ₁ B ₂ A	B ₂ -	(9)	18
20	A B ₁	A B ₁ A	(7)	B ₁ B ₁ A	B ₁ A	(8)	15
21	- B ₂	- B ₁ A	(6)	B ₁ B ₂ -	B ₂ -	(8)	14
22	- B ₂	- B ₂ B ₁	(8)	A B ₁ -	B ₁ A	(6)	14
23	- B ₁	A B ₁ A	(6)	B ₁ B ₁ -	B ₁ -	(6)	12
24	- B ₁	A B ₁ B ₁	(7)	B ₁ B ₁ -	B ₁ -	(6)	13
25	A B ₁	A B ₂ B ₁	(9)	B ₁ B ₂ A	B ₁ A	(9)	18
$\bar{x} = 15,04$							$S = 376$

x_i = Läsionsmaßzahl pro Tier

S = Summe der Läsionsmaßzahlen

$\bar{x}$ = durchschnittliche Läsionsmaßzahlen

Tabelle 5

Mikroskopische Auswertung. Tier-Gruppe III

Tier No.	rechte Seite				linke Seite				x_i
	m_2		m_1		m_1		m_2		
1	B ₁ B ₂	A	B ₂ B ₂	(12)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		23
2	B ₁ C	-	B ₂ B ₂	(12)	B ₂ B ₂ A	B ₂ B ₁	(12)		24
3	- B ₂	A	B ₂ B ₂	(10)	B ₂ B ₂ A	B ₂ -	(10)		20
4	A B ₂	B ₁	B ₂ B ₂	(12)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		23
5	A B ₂	A	B ₂ B ₂	(11)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		22
6	B ₁ B ₂	B ₁	B ₂ B ₂	(13)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		24
7	A B ₂	B ₁	B ₂ B ₂	(12)	B ₂ B ₂ B ₁	B ₂ A	(12)		24
8	A B ₂	B ₁	B ₂ B ₂	(12)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		23
9	A B ₂	A	B ₂ B ₂	(11)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		22
10	A B ₂	A	B ₂ B ₂	(11)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		22
11	B ₁ B ₂	B ₁	B ₂ B ₂	(13)	B ₂ B ₂ B ₁	B ₂ A	(12)		25
12	B ₁ B ₂	B ₁	B ₂ B ₂	(13)	B ₂ C B ₁	B ₂ A	(13)		26
13	A B ₂	A	B ₂ B ₂	(11)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		22
14	A B ₂	B ₁ C	B ₂	(13)	B ₂ B ₂ B ₁	B ₂ A	(12)		25
15	A B ₂	B ₁	B ₂ B ₂	(12)	B ₂ C B ₁	B ₂ B ₁	(14)		26
16	A B ₂	B ₁	B ₂ B ₂	(12)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		23
17	A B ₂	A	C B ₂	(12)	B ₂ C B ₁	B ₂ A	(13)		25
18	A B ₂	A	B ₂ B ₂	(11)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		22
19	- B ₂	B ₁	B ₂ B ₂	(11)	B ₂ B ₂ A	B ₂ -	(10)		21
20	B ₁ B ₂	B ₁ C	B ₂	(14)	B ₂ C B ₁	B ₂ -	(12)		26
21	B ₁ B ₂	A	B ₂ B ₂	(12)	B ₂ B ₂ A	B ₂ -	(10)		22
22	B ₁ B ₂	A	B ₂ B ₂	(12)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		23
23	A C	A	C B ₂	(13)	B ₂ B ₂ A	B ₂ B ₁	(12)		25
24	B ₁ B ₂	B ₁	B ₂ B ₂	(13)	B ₂ C B ₁	- -	(9)		22
25	B ₁ B ₂	B ₁	B ₂ B ₂	(13)	B ₂ B ₂ B ₁	B ₂ A	(12)		25
$\bar{x} = 23,40$									$S = 585$

x_i = Läsionsmaßzahl pro Tier
 S = Summe der Läsionsmaßzahlen
 $\bar{x}$ = durchschnittliche Läsionsmaßzahlen

Tabelle 6

Mikroskopische Auswertung- Tier-Gruppe IV

Tier No.	rechte Seite				linke Seite				x_i
	m_2	m_1			m_1	m_2			
1	A B ₂	A	B ₂ B ₂	(11)	B ₂ C B ₂	B ₂ B ₁	(15)		26
2	A B ₂	B ₂ B ₂ B ₂		(13)	B ₂ B ₂ B ₁	B ₂ -	(11)		24
3	B ₁ C	B ₁ C B ₂		(15)	B ₂ C B ₂	C A	(15)		30
4	A B ₂	A B ₂ B ₂		(11)	B ₂ B ₂ A	B ₂ -	(10)		21
5	A B ₂	A B ₂ B ₂		(11)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		22
6	B ₂ B ₂	B ₁ B ₂ B ₂		(14)	B ₂ C A	B ₂ A	(12)		26
7	A B ₂	B ₁ B ₂ B ₂		(12)	C C B ₁	B ₂ A	(14)		26
8	A B ₂	B ₁ C B ₂		(13)	B ₂ B ₂ B ₁	B ₂ A	(12)		25
9	A B ₂	A B ₂ B ₂		(11)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		22
10	A B ₂	A B ₂ B ₂		(11)	B ₂ B ₂ A	B ₂ -	(10)		21
11	B ₁ B ₂	A B ₂ B ₂		(12)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		23
12	B ₁ B ₂	A C B ₂		(13)	B ₂ B ₂ B ₁	C B ₁	(14)		27
13	A B ₂	B ₁ C C		(14)	B ₂ C A	B ₂ A	(12)		26
14	A C	B ₁ B ₂ B ₂		(13)	B ₂ B ₂ B ₁	C B ₁	(14)		27
15	- B ₂	A B ₂ B ₂		(10)	B ₂ B ₂ B ₁	B ₂ A	(12)		22
16	A B ₂	- C B ₂		(11)	B ₂ B ₂ B ₁	B ₂ -	(11)		22
17	A B ₂	B ₁ B ₂ B ₂		(12)	B ₂ B ₂ B ₁	B ₂ B ₁	(13)		25
18	A B ₂	A B ₂ B ₂		(11)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		22
19	B ₁ B ₂	B ₁ B ₂ B ₂		(13)	B ₂ B ₂ B ₁	B ₂ A	(12)		25
20	B ₁ B ₂	A B ₂ B ₂		(12)	B ₂ C A	B ₂ B ₁	(13)		25
21	B ₁ B ₂	B ₁ B ₂ B ₂		(13)	B ₂ B ₂ A	B ₂ A	(11)		24
22	A B ₂	B ₁ C B ₂		(13)	B ₂ C B ₁	B ₂ A	(13)		26
23	B ₁ B ₂	B ₁ B ₂ B ₂		(13)	B ₂ B ₂ B ₂	B ₂ B ₁	(14)		27
24	A B ₂	B ₁ C B ₂		(13)	C C B ₁	C A	(15)		28
25	B ₁ B ₂	B ₁ C C		(15)	B ₂ C B ₁	B ₂ -	(12)		27
$\bar{x} = 24,76$ $S = 619$									

x_i = Läsionsmaßzahl pro Tier

S = Summe der Läsionsmaßzahlen

$\bar{x}$ = durchschnittliche Läsionsmaßzahlen

Tabelle 7

Gruppe I

"Total Durchlaufen"				
No.	A	B ₁	B ₂	C
1	8	5	3	-
2	9	5	1	-
3	9	5	2	-
4	9	4	2	-
5	9	5	-	-
6	10	7	1	-
7	10	6	1	-
8	10	6	1	-
9	8	6	2	-
10	10	6	-	-
11	8	4	3	-
12	10	5	1	-
13	9	6	-	-
14	9	6	2	-
15	8	6	2	-
16	9	6	4	-
17	9	5	-	-
18	9	5	-	-
19	10	6	-	-
20	10	6	4	-
21	9	6	4	-
22	10	5	2	-
23	10	6	1	-
24	10	6	-	-
25	10	6	-	-
232 139 36 -				

Gruppe II

"Total Durchlaufen"				
No.	A	B ₁	B ₂	C
1	10	5	1	-
2	6	6	2	-
3	6	5	1	-
4	8	4	1	-
5	8	4	2	-
6	9	5	3	-
7	10	5	3	-
8	8	6	2	-
9	7	6	1	-
10	10	6	-	-
11	9	5	-	-
12	9	6	1	-
13	10	4	-	-
14	8	6	-	-
15	9	6	1	-
16	7	5	2	-
17	8	6	2	-
18	9	5	4	-
19	9	5	4	-
20	10	5	-	-
21	6	5	3	-
22	7	5	2	-
23	7	5	-	-
24	7	6	-	-
25	10	6	2	-
207 132 37 -				

Die beiden Gruppen unterscheiden sich lediglich in der Häufigkeit des Läsions-grades A; d.h. Gruppe II weist weniger Läsionen auf. Wir können daher von einer Initiationshemmung sprechen.

Tabelle 8

Gruppe III

"Total Durchlaufen"				
No.	A	B ₁	B ₂	C
1	10	7	6	-
2	9	8	6	1
3	8	6	6	-
4	10	7	6	-
5	10	6	6	-
6	10	8	6	-
7	10	8	6	-
8	10	7	6	-
9	10	6	6	-
10	10	6	6	-
11	10	9	6	-
12	10	9	6	1
13	10	6	6	-
14	10	8	6	1
15	10	9	6	1
16	10	7	6	-
17	10	7	6	2
18	10	6	6	-
19	8	7	6	-
20	9	9	6	2
21	9	7	6	-
22	10	7	6	-
23	10	7	6	2
24	8	8	5	1
25	10	9	6	-
241	184	149	11	

Gruppe IV

"Total Durchlaufen"				
No.	A	B ₁	B ₂	C
1	10	8	7	1
2	9	8	7	-
3	10	9	7	4
4	9	6	6	-
5	10	6	6	-
6	10	8	7	1
7	10	8	6	2
8	10	8	6	1
9	10	6	6	-
10	9	6	6	-
11	10	7	6	-
12	10	9	6	2
13	10	7	6	3
14	10	9	6	2
15	9	7	6	-
16	8	7	6	1
17	10	9	6	-
18	10	6	6	-
19	10	9	6	-
20	10	8	6	1
21	10	8	6	-
22	10	8	6	2
23	10	10	7	-
24	10	8	6	4
25	9	9	6	3
243	194	155	27	

Die Placebogruppe (III) unterscheidet sich von der Kontrollgruppe (IV) in der Läsionsschwere C, was auf den mechanischen Putzeffekt bei Gruppe III zurückzuführen ist.

Vergleichen wir Tabelle 7 mit Tabelle 8, d.h. die Fluorgruppen mit der Placebo- bzw. Kontrollgruppe, so können wir bei den Fluorgruppen eine deutliche Progressionshemmung feststellen, bedingt durch die einwandfreie Hemmwirkung der Fluor-Lösungen.

Definitive Aussagen lassen sich jedoch nur mit Hilfe der im folgenden durchgeführten statistischen Testverfahren machen.

IV. METHODIK DER MATHEMATISCH-STATISTISCHEN SICHERUNG

Bei den beschriebenen Tierversuchen ergaben sich durch die Summierung der Läsionsgrade bei der longitudinalen Auswertung (siehe Seite 22) pro Tier sogenannte Maßzahlen (x_i).

Es kam darauf an, festzustellen, ob die Ergebnisse bei der einen Versuchsgruppe sich von denen der anderen Versuchsgruppe unterschieden.

Für den Vergleich zwischen den einzelnen Versuchsgruppen wählten wir die pro Gruppe erzielten Maßzahlen.

Bei jeder Versuchsgruppe wurden 25 Tiere verwendet, wobei die jeweiligen Ergebnisse unabhängig von denen der anderen Gruppe sind.

Für die Ergebnisse in den einzelnen Versuchsgruppen wurden aus den Summen der Maßzahlen (x_i) die Durchschnittswerte ($\bar{x}$) errechnet; außerdem die jeweiligen Standardabweichungen der Durchschnittswerte (s_x) und zwar nach der angeführten Formel:

$$\sum_{i=1}^n x_i = x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n ; \quad \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i\right)^2}{n}}{n - 1} ; \quad s_x = \frac{s}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

n = Anzahl der Tiere pro Gruppe

Die Maßzahlen der verschiedenen Gruppen wurden mit Hilfe des RANG-TESTES nach WILCOXON (S. KOLLER, 1955) für unverbundene Stichproben statistisch geprüft. Wir gingen wie folgt vor:

Den Maßzahlen beider Gruppen werden Rangnummern (2) zugeteilt, und zwar dergestalt, daß die kleinste Maßzahl die Nummer 1 erhält. Haben mehrere Maßzahlen den gleichen Wert, so wird an sie gleichmäßig der Mittelwert ihrer Anordnungszahl vergeben. Die Numerierung erfolgt ohne Rücksicht darauf, ob der Fall in der Gruppe 1 oder in der Gruppe 2 steht. Aus den Rangnummern der Gruppe mit kleinerer Fallzahl wird die Summe (S_1) gebildet. Diese erhält den Index 1. Bei gleicher Fallzahl kann eine beliebige Gruppe gewählt werden.

Das Wesen der weiteren statistischen Prüfung kann man sich folgendermaßen veranschaulichen:

Wenn man aus einer Reihe von 50 Rangnummern (50 Tiere; 25 in der Reihe 1; 25 in der Reihe 2) sehr oft 25 Rangnummern entnehmen und die Summe der zufällig entnommenen Nummern bilden würde, dann würden kombinatorisch bedingt, bestimmte Rangsummen oft, andere selten, wieder andere sehr selten auftreten. Man prüft, ob die vorliegende Rangsumme der Gruppe 1 zu den selten auftretenden Summen gehört. Trifft dies zu, wird die Hypothese zufälliger Entnahme (0-Hypothese) abgelehnt. Als "selten" bezeichnen wir hier das Auftreten in höchstens 1 % einer großen Zahl von Versuchen. 1 % ist damit die sogenannte Irrtumswahrscheinlichkeit (P), d.h. in höchstens 1 % verwerfen wir die Zufallshypothese, obwohl sie zutrifft.

Wenn z.B. viele Maßzahlen in der Gruppe 1 im Vergleich zu denen der Gruppe 2 klein sind, erhalten sie kleine Rangnummern; die Rangsumme S_1 wird dann klein ausfallen. Weicht die Rangsumme so stark von der Erwartung (Durchschnittswert der Rangsumme bei zufälliger Entnahme) ab, daß eine Abweichung gleicher Größe nach unten oder oben zufällig nur in 1 % vorkommt, wird die Zufallshypothese abgelehnt. Um die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) ermitteln zu können, wurde mit der Rangsumme S_1 für den WILCOXON-TEST in die wissenschaftlichen Tabellen der "DOCUMENTA GEIGY" eingegangen.

Da sich die Maßzahlen der Gruppe I und II gegen die der Gruppen III und IV schon bei grober Betrachtung sehr weitgehend unterscheiden, wurde bei diesen Vergleichen der LAGE-TEST nach ROSENBAUM (G. A. LIENERT, 1962) verwendet.

LAGE-TEST

In der Beschreibung des LAGE-TESTES folgen wir LIENERT fast wörtlich.

Gegeben sind 2 Stichproben x_{1i} ($i = 1 \dots n_1$) und x_{2i} ($i = 1 \dots n_2$).

Man bestimme die Anzahl der Meßwerte x_{1i} , die den höchsten (niedrigsten) Meßwert der Stichprobe x_{2i} über- (unter-) schreitet, füge den Wert 1 hinzu und schon ist man im Besitz der Prüfgröße s .

z. B.: $x_{1i} = 3, 4, -, 6, 7, -, -, 10, 11, -, 13, -, -, -, -$; $n_1 = 7$

$x_{2i} = -, -, 5, 6, -, 8, 9, 10, -, 12, -, 14, 15, 16, -, 18$; $n_2 = 10$

Im oben gezeigten Beispiel liegen 4 Meßwerte x_{2i} oberhalb des höchsten Meßwertes x_{1i} ; die Prüfgröße s hat also den Wert $4 + 1 = 5$.

Die Verteilungsfunktion der Prüfgröße ist von ROSENBAUM über die Kombinatorik ermittelt und tabelliert worden.

Für ein vorgegebenes Signifikanzniveau konvergiert s mit zunehmendem Stichprobenumfang gegen den Wert 5 für $\alpha = 0,05$, bzw. gegen den Wert 7 für $\alpha = 0,01$. Die α -Werte sind dabei auf einseitige Fragestellung bezogen.

Hat man also zwei große Stichproben von annähernd gleichem Umfang (hier $n_1, n_2 = 25$) hinsichtlich ihrer Medianwerte zu vergleichen, so zählt man einfach aus, ob eine Stichprobe die andere um 4 bzw. 6 Meßwerte nach dem einen oder anderen Verteilungsende überragt.

Die Anwendung des LAGE-TESTES setzt allerdings voraus, daß zwischen den beiden Stichproben kein signifikanter Variabilitätsunterschied besteht. Darüber hinaus wird, wie für alle Rangteste, stetige Verteilung des in Frage stehenden Merkmals gefordert.

Die graphische Überprüfung ergab, daß in unseren Fällen diese Voraussetzungen annähernd gegeben sind.

V. ERGEBNISSE

Tabelle

Durchschnittliche Läsionsmaßzahlen sowie Standardabweichungen der Mittelwerte in den Behandlungs- und Kontrollgruppen:

GRUPPE	Behandlung mit	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
I	Zinnfluorid	16,28	$\pm 0,31$
II	"ELMEX-FLUID"	15,04	$\pm 0,37$
III	dest. Wasser	23,40	$\pm 0,33$
IV	ohne Behandlg.	24,76	$\pm 0,48$

Die Anzahl der Tiere (n) betrug in allen Gruppen 25.

Um den Wirkungsunterschied zwischen den Gruppen I und II, und den Gruppen III und IV statistisch festzulegen, wurde der RANG-TEST nach WILCOXON angewandt (s. Tabellen 9 und 10).

Für den Vergleich der Gruppe I gegen die Gruppen III und IV, sowie der Gruppe II gegen III und IV, verwendeten wir den LAGE-TEST nach ROSENBAUM.

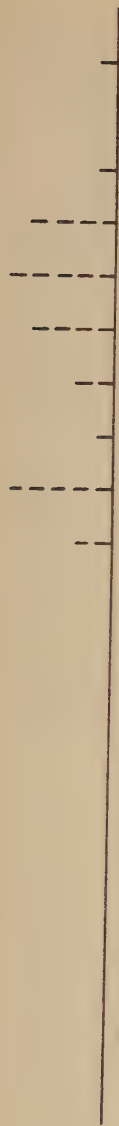
Tabelle 9

Läsionsmaßzahlen und Rangwerte für den WILCOXON-TEST der Gruppen I und II

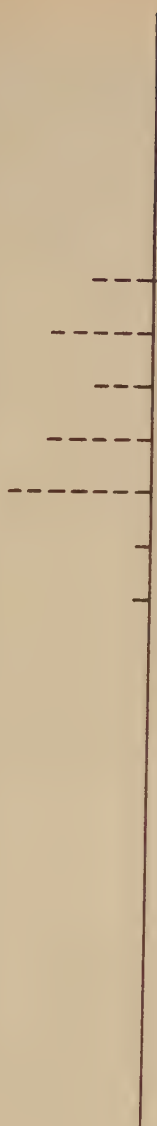
GRUPPE I			GRUPPE II	
No.	Maßzahl (1)	Rang (2)	Maßzahl (1)	Rang (2)
1	16	29	16	29
2	15	19	14	10,5
3	16	29	12	1,5
4	15	19	13	3,5
5	14	10,5	14	10,5
6	18	45	17	39,5
7	17	39,5	18	45
8	17	39,5	16	29
9	16	29	14	10,5
10	16	29	16	29
11	15	19	14	10,5
12	16	29	16	29
13	15	19	14	10,5
14	17	39,5	14	10,5
15	16	29	16	29
16	19	48,5	14	10,5
17	14	10,5	16	29
18	14	10,5	18	45
19	16	29	18	45
20	20	50	15	19
21	19	48,5	14	10,5
22	17	39,5	14	10,5
23	17	39,5	12	1,5
24	16	29	13	3,5
25	16	29	18	45
$S_1 =$		758,0	$S_2 =$	517,0

Die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) beträgt für die statistische Sicherung der Gruppe I gegen Gruppe II: $1\% \leq P \leq 5\%$; d.h. der Wirkungsunterschied zwischen Gruppe I (Zinnfluorid) und Gruppe II ("ELMEX-FLUID") ist statistisch auffällig.

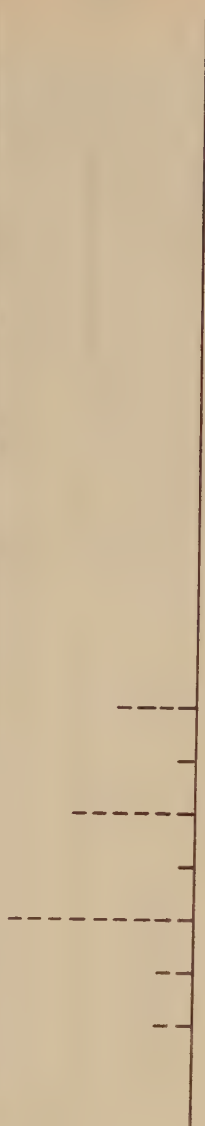
GRUPPE IV



GRUPPE III



GRUPPE II



GRUPPE I



10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

SUMME DER LÄSIONSGRADE BEI LONGITUDINALER AUSWERTUNG = MASSZAHLEN

Tabelle 10

Läsionsmaßzahlen und Rangwerte für den WILCOXON-TEST der Gruppen III und IV

GRUPPE III			GRUPPE IV	
No.	Maßzahl (1)	Rang (2)	Maßzahl (1)	Rang (2)
1	23	19,5	26	40,5
2	24	25	24	25
3	20	1	30	50
4	23	19,5	21	3
5	22	10,5	22	10,5
6	24	25	26	40,5
7	24	25	26	40,5
8	23	19,5	25	32
9	22	10,5	22	10,5
10	22	10,5	21	3
11	25	32	23	19,5
12	26	40,5	27	46,5
13	22	10,5	26	40,5
14	25	32	27	46,5
15	26	40,5	22	10,5
16	23	19,5	22	10,5
17	25	32	25	32
18	22	10,5	22	10,5
19	21	3	25	32
20	26	40,5	25	32
21	22	10,5	24	25
22	23	19,5	26	40,5
23	25	32	27	46,5
24	22	10,5	28	49
25	25	32	27	46,5
$S_1 =$		531,5	$S_2 =$	743,5

Die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) beim Gruppenvergleich zwischen der Placebo-Gruppe (III) und der Kontroll-Gruppe (IV) beträgt: $1\% < P < 5\%$; d.h. das Ergebnis ist statistisch auffällig.

Auswertung des LAGE-TESTES:

Der Test dient zur statistischen Sicherung zwischen den Gruppen I und III / I und IV / und zwischen II und III / und II und IV.

In allen 4 Fällen ist $P \leq 1\%$; d.h. der Wirkungsunterschied ist in den vorliegenden 4 Vergleichsfällen signifikant.

E. DISKUSSION

In unserem Rattenkariesversuch erzeugten wir an stark kariesanfälligen Osborne-Mendel-Ratten eine kurzfristige Karies (nach K.KÖNIG et al., 1958), um die Hemmwirkung zweier Fluor-Lösungen zu prüfen. Die beiden zur Untersuchung verwendeten Fluor-Lösungen waren:

1. die Aminfluorid-Lösung GA 297 oder ELMEX-FLUID
2. eine Zinnfluorid-Lösung (SnF_2), die analog der ELMEX-Lösung auf 1 % reagibles Fluor eingestellt und täglich frisch zubereitet wurde.

Die 100 Jungtiere wurden auf 4 Gruppen zu je 25 Tieren verteilt.

Die Wirkstoffe, Zinnfluorid für Gruppe I und ELMEX-FLUID für Gruppe II, wurden vom 21. Lebenstag an 14 Tage lang täglich 10 - 15 sec mit Pinzette und Wattebausch auf die Unterkiefermolaren appliziert. Eine Placebo-Gruppe (Gruppe III) wurde analog mit destilliertem Wasser behandelt. Gruppe IV diente als Kontroll-Gruppe ohne jegliche Behandlung.

Als trocken kariogene Nahrung verfütterten wir die Kost "STEPHAN 580" (Seite 19).

Den Erkrankungsgrad des Rattengebisses bewerteten wir nach dem mikroskopischen Schliffbefund mit Hilfe der longitudinalen Auswertung (Seite 23).

Die Ergebnisse wurden einerseits untereinander, andererseits mit der parallel verlaufenden Placebo- bzw. Kontroll-Gruppe verglichen und statistisch ausgewertet, um festzustellen, ob und in welchem Grade sich die beiden Hemmstoffe unterscheiden.

Zur statistischen Sicherung verwendeten wir den RANG-TEST nach WILCOXON und den LAGE-TEST nach ROSENBAUM.

Der Wirkungsunterschied zwischen der Zinnfluoridgruppe und der ELMEX-FLUID-Gruppe ist nach dem WILCOXON-TEST statistisch auffällig,

bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $1\% \leq P \leq 5\%$; wobei das ELMEX-FLUID die bessere Hemmwirkung erzielte.

Der Vergleich: Placebogruppe (III) mit der Kontrollgruppe (IV) ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $1\% \leq P \leq 5\%$ ebenfalls statistisch auffällig. Die geringere Kariesanfälligkeit der Placebogruppe dürfte auf den mechanischen Putzeffekt zurückzuführen sein.

Der Wirkungsunterschied der jeweiligen Fluorgruppe zur Placebo- und Kontrollgruppe ist nach dem LAGE-TEST in allen Fällen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 1\%$ signifikant.

Diese Resultate begründen die Annahme einer Karieshemmwirkung der Zinnfluorid- und der ELMEX-FLUID-Lösung, wobei das ELMEX-FLUID als Hemmstoff dem Zinnfluorid leicht überlegen war. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, daß die Zinnfluorid-Lösung täglich frisch zubereitet wurde, um die normalerweise sehr bald eintretende Hydrolyse und damit Inaktivierung zu vermeiden.

Bei der klinischen Anwendung dieser Fluor-Verbindung in einem Fluid oder einer Zahnpaste ist dieser Nachteil des Zinnfluorids kaum auszuschalten. Aus diesem Grunde erscheinen Präparate mit Aminfluoriden, bei denen dieser Nachteil nicht vorhanden ist, in klinischer Beurteilung vorteilhafter als solche mit Zinnfluorid.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem Überblick über das Element Fluor in der Zahnheilkunde wird auf seine Form und Wirkungsweise als Kariesprophylacticum eingegangen. Ebenso wird die Frage der Toxikologie und Dental-Fluorose diskutiert.

Sowohl die kollektiven wie auch die individuellen Methoden der Fluorprophylaxe werden erörtert, Vor- und Nachteile einer jeden Methode beleuchtet und ihre Erfolgchancen abgewogen.

Als günstigsten Zeitpunkt der Fluorverabreichung für die optimale Fluorprophylaxe sieht man heute die prä- und posteruptive Phase der Zahnentwicklung an.

In unseren tierexperimentellen Versuchen erzeugten wir an stark kariesanfälligen Osborne-Mendel-Ratten eine kurzfristige Karies (Methode: K. KÖNIG et al., 1958), um die Hemmwirkung zweier Fluor-Lösungen zu prüfen. Die

beiden zur Untersuchung verwendeten Substanzen waren:

1. die Aminfluoridlösung GA 297 oder "ELMEX-FLUID"
2. eine Zinnfluorid-Lösung (SnF_2), die analog der ELMEX-Lösung auf 1 % reagibles Fluor eingestellt und täglich frisch zubereitet wurde.

Hundert Jungtiere wurden auf 4 Gruppen zu je 25 Tieren verteilt. Zinnfluorid-Lösung für Gruppe I, GA 297 für Gruppe II wurden vom 21. Lebenstag an 14 Tage einmal täglich ca. 10 - 15 sec mit Pinzette und Wattebausch auf die Unterkiefermolaren appliziert. Eine Placebogruppe (Gr. III) wurde analog mit destilliertem Wasser behandelt. Gruppe IV diente als Kontrollgruppe ohne Behandlung.

Als Nahrung verfütterten wir die Kost "STEPHAN 580" bestehend aus 66 % Rohrzucker, 32 % ungezuckerter Trockenmilch und 2 % Trockenleber.

Sowohl das destillierte Wasser als auch die kariogene Kost wurden jeweils 2 Stunden nach der Behandlung verabreicht.

Am 15. Versuchstag wurden die Tiere getötet.

Von beiden Unterkieferhälften wurden sagittale Serienschliffe hergestellt, gefärbt, auf Objektträgern fixiert und histologisch untersucht.

Die beobachteten kariösen Läsionen wurden in Anlehnung an die Untersuchungen von K. KÖNIG (1958) u. a. in Schweregrade eingestuft.

Die Ergebnisse wurden einerseits untereinander, andererseits mit der parallelverlaufenden Placebo- und Kontrollgruppe verglichen und statistisch ausgewertet, um festzustellen, ob und in welchem Grade sich die beiden Hemmstoffe unterscheiden.

Zur statistischen Sicherung verwendeten wir den RANG-TEST nach WILCOXON und den LAGE-TEST nach ROSENBAUM.

LITERATURANGABEN

- ADLER, P.: zit. n. WESPI, H. 1956
- AFFOLTER, A.: Kritische Betrachtungen über die Kariesprophylaxe mit Fluor.
Med. Inaug. Diss. Düsseldorf 1961
- ARNOLD, F. A., LIKINS, R. C., RUSSEL, A. L. und D. B. SCOTT: Grand Rapids Fluoridation Study-Results Pertaining to the 11th Year of Fluoridation. Amer. J. Publ. Health 47, 539 (1957)
- ARNOLD, F. A., LIKINS, R. C., RUSSEL, A. L. und D. B. SCOTT: Fifteenth Year of the Grand Rapids Fluoridation Study.
J. Amer. Dent. Ass. 65, 780 (1962)
- BACKER DIRKS, O.: Resultaat van het Onderzoek Culemborg-Tiel.
Tandcaries van pits en fissuren.
Tijdschrift voor Tandheelkunde, 110, 415 (1963)
- BERGEN, H. und E. WELANDER: Supervised Tooth Brushing with a Sodium Fluoride Solution in 5000 Swedish School Children.
Acta odont. Scand. 18, 209 (1960)
- BLACK, G. V.: Mottled Teeth. Dent. Cosmos, LV III, 129 (1916)
- BROENE, H. H. und T. DE VRIES: The Thermodynamics of Aqueous Hydrofluoric Acid Solution. J. Amer. Chem. Soc. 69, 1644 (1947)
- BRUDEVOLD, F. und A. C. MESSER: Seeding Effect of Hydroxylapatite Calcifying Solution Containing Different Levels of Fluoride.
J. Dent. Res. 40, 728 (1961)
- BRUDEVOLD, F.: Chemical Composition of the Teeth in Relation to Caries.
Chemistry and Prevention of Dental Caries, Springfield 1962, S. 32 - 88
- BÜTTNER, W., CREMER, H. D. und M. HERRMANN: V. Kariesdiagnostik an Zahnschliffen bei der Ratte. Dtsch. zahnärztl. Z. 11, 984 (1956)
- CAMPBELL, J. R., E. M. WIDNER: Annotated Bibliography. The Occurrence and Biological Effects of Fluorine Compounds. Vol. I. The Inorganic Compounds; Book 1 + 2. The Kettering Laboratory, Univ. of Cincinnati, Ohio 1958
- CHURCHILL, H. V.: Occurrence of Fluorides in Some Waters of the United States. J. Amer. Water Ass. 23, 1399 (1931)

- CLARKE, J.H.C. und J.E. MANN: Natural Fluoridation and Mottling of Teeth in Lincolnshire. Brit. Dent. J. 108, 181 (1960)
- COX, J.: zit. n. HÜRNY, Th. 1956
- DEAN, H. T.: Endemic Fluorosis and its Relation to Dental Caries. Publ. Health Rep. 53, 1443 (1938)
- DEAN, H. T.: zit. n. HÜRNY, Th. 1963b
- ERHARDT, : Kali-fluoratum zur Erhaltung der Zähne. Memorabilien, Heilbronn, 19, 359 (1874)
- ERICSSON, Y, ULLBERG, S. und L.E. APPELGREN: zit. n. KÖNIG, K. 1962
- FECHT, J.: Kariesprophylaxe durch orale Fluoridgabe. Landarzt, 36, 971 (1960)
- FICINIUS: zit. n. AFFOLTER, A. 1961
- FINN, S.B. und H.G. JAMISON: Eine vergleichende klinische Untersuchung von drei Zahnpasten. Quintessenz, 15, 2399 (1964)
- FREMLIN, J.H. und J.L. HARDWICK: The Jons Rat Uptake and Release of Radioactive Fluoride and other by the Hard Tissues. J. Dent. Res. 37, 749 (1958)
- GALLETTI, P., HELD, H.R., KORRODI, H. und T. WEGMANN: Etude expérimentale de l'antagonisme iode-fluor chez l'homme. Schweiz. Mschr. Zahnk. 65, 753 (1955)
- GEEVER, E.F., LEONE, N.C., GEISER, P. und J. LIEBERMANN: Pathologic Studies in Man after Prolonged Ingestion of Fluoride in Drinking Water. I. Necropsy Findings in a Community with a Water Level of 2,5 p.p.m. J. Amer. Dent. Ass. 56, 499 (1958)
- GISH, C.W., MUHLER, J.C. und C.L. HOWELL: A New Approach to the Topical Application of Fluorides for the Reduction of Dental Caries in Children. J. Dent. Child. 29, 65 (1962)
- HELD, A.J.: Fluor-Tabletten-Prophylaxe und ihre Dosierung. Stoma, 7, 216 (1954)
- HELD, A.J. und F. PIQUET: Prophylaxie de la carie dentaire par le comprimés fluorés. Symp. üb. Fluorprobleme Basel/ Stuttgart 1956, S. 453

- HELD, A.J.: zit. n. WESPI, H. 1956
- HELD, A.J.: zit. n. SCHMIDT, H.J. 1964a
- HÜRNY, Th.: Über die Erfahrungen in USA auf den Gebieten des Fluors und seiner Anwendung als Kariesprophylacticum.
Sympos. üb. Fluorprobleme Basel/Stuttgart 1956, S. 487
- HÜRNY, Th.: Die Rolle des Fluors in der Kariesprophylaxe.
Zschr. Österr. Stomat. 60, 130 (1963a)
- HÜRNY, Th.: Trinkwasserfluoridierung. Ciba Symposium 11, 73 (1963b)
- HÜRNY, Th.: Die Anwendung von Fluorlösungen in der täglichen Praxis.
Schweiz. Mschr. Zahnhk. 73, 725 (1963c)
- JEANNERET, R.: Über den Wettlauf verschiedener Methoden zur Fluorprophylaxe der Zahnkaries. Schweiz. Mschr. Zahnhk. 72, 312 (1962)
- JENKINS, G.N. und R.L. SPEIRS: Distribution of Fluorine in Human Enamel.
J. Physiol. 121, 21 (1953)
- KNUTSON, J.W.: Sodium Fluoride Solutions: Technic for Application to the Teeth. J. Amer. Dent. Ass. 36, 37 (1948)
- KÖNIG, K., MARTHALER, Th. und H.R. MÜHLEMANN: Methoden der kurzfristig erzeugten Rattenkaries.
Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferhk. mit Zbl. Zahnhk. 29, 99 (1958)
- KÖNIG, K., MARTHALER, Th., SCHAIT, A. und H.R. MÜHLEMANN: Karieshemmung durch Fluor in Wasser, Milch, Futter und Skelettfluorspeicherung im Rattenversuch bei Verabreichung während und nach Abschluß der Zahnentwicklung.
Schweiz. Mschr. Zahnhk. 70, 279 (1960)
- KÖNIG, K.: Kariesprophylaxe im jugendlichen Alter. Österr. Stomat., 59, 396 (1962)
- KÖNIG, K.: Pharmakologie und Toxikologie des Fluors.
Zschr. Präventivmed. 8, 241 (1963)
- KÖNIG, K.: Möglichkeiten der Kariesprophylaxe beim Menschen und ihre Untersuchung im kurzfristigen Rattenexperiment. 1966, S. 11
- KÖNIG, K.: Standortbestimmung der Möglichkeiten der Kariesprophylaxe.
Zahnärztl. Mitt. 54, 12 (1965)

- KOLLER, S.: Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse, in: Hoppe-Seyler/Thierfelder: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Berlin 1955, S. 972
- KROENCKE, A.: In vivo Effect of an Amine Fluoride Containing Dentifrice on Saliva Properties. Caries Sympos. Zürich 1961, S. 120
- KÜHNS: zit. n. SCHMIDT, H.J. 1951, S. 11
- LIENERT, G. A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Meisenheim 1962, S. 117
- LOTT, H. V.: Die Bedeutung des Fluors für die Vorgänge an der Zahnoberfläche. Schweiz. Mschr. Zahnkh. 72, 655 (1962)
- LOSEE, F. L., GERENDE, L. G. und J. L. NEMES: A Thirty-Day Cariogenic Diet for Osborne-Mendel Rats. Naval Med. Res. Inst. Bethesda. Md.-Res. Rep. Proj. NM 008, 012, 01, 14 (1955)
- MARTHALER, Th. und M. THOMAS: Zur Frage des Fluorvollsalzes; erste klinische Resultate. Schweiz. Mschr. Zahnkh. 71, 671 (1961)
- MARTHALER, Th.: Die Wirkung aminfluorhaltiger Zahnpasten auf den Karieszuwachs von Kindern während 18 Monaten unüberwachten Gebrauches. Schweiz. Mschr. Zahnkh. 72, 2 (1962a)
- MARTHALER, Th. und C. SCHENARDI: Inhibition of Caries in Children after 5, 5 Years Use of Fluoridated Table Salt. Helv. Odont. Acta, 6, 1 (1962b)
- MARTHALER, Th.: Die Wirkung aminfluorhaltiger Zahnpasten auf den Karieszuwachs bei Kindern während drei Jahren unüberwachten Gebrauches. Schweiz. Mschr. Zahnkh. 73, 390 (1963)
- MARTHALER, Th.: Karieshemmung nach fünf Jahren bei Gebrauch einer Aminfluoridzahnpaste. Schweiz. Mschr. Zahnkh. 75, 509 (1965)
- MC CLURE, F. J. und J. E. FOLK: Experimental Variables Affecting Caries Production in Rats Fed Diets Containing Processed Foods. J. Dent. Res. 34, 358 (1955)
- MC COLLUM, E. V., SIMMONDS, N., KINNEY, E. M. und C. J. GRIEVES: zit. n. KÖNIG, K. 1966, S. 11

- MC KAY: zit. n. HÜRBY, Th. 1963b
- MORICHINI, D.: zit. n. SCHMIDT, H.J. 1951
- MÜHLEMANN, H.R., MARTHALER, Th., KÖNIG, K. und H.S. SCHMID: Tierexperimentelle Karies in 10 Tagen. Sympos. üb. Fluorprobleme, Basel/Stuttgart 1956, S. 528
- MÜHLEMANN, H.R. und H. SCHMID: Anticaries Dentifrices Under Laboratory Conditions. J. Dent. Belge, 49, 353 (1958)
- MÜHLEMANN, H.R., KÖNIG, K., MARTHALER, Th., SCHAIT, A. und H. SCHMID: Organische Fluoride. Schweiz. Mschr. Zahnhk. 70, 1037 (1960)
- MÜHLEMANN, H.R. und K. KÖNIG: The Effect of Placebo Dentifrices and of Storage of Fluorine-Containing Dentifrices on Experimental Rat Caries. Caries Sympos. Zürich 1961, S. 133
- MÜHLEMANN, H.R.: Stellungnahme zur Wahl einer kollektiven Fluoridierungsmethode im Kanton Zürich. Praxis, 51, 45 (1962)
- MÜHLEMANN, H.R. und Th. MARTHALER: Über den Wettlauf verschiedener Methoden zur Fluorprophylaxe der Zahnkaries. Schweiz. Mschr. Zahnhk. 72, 511 (1962a)
- MÜHLEMANN, H.R.: Über den Mechanismus der kariostatischen Fluorwirkung. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 18, 366 (1962b)
- MÜHLEMANN, H.R.: Fortschritte mit Fluorzahnpasten? Schweiz. Mschr. Zahnhk. 73, 383 (1963)
- MÜHLEMANN, H.R.: Zur Toxikologie fluorhaltiger Zahnpasten. Im Manuskript. Zürich 1. März 1964
- MÜHLEMANN, H.R., KÖNIG, K. und B. LANGE: Kompatibilität der Metaphosphate als Abrasivmittel fluorhaltiger Zahnpasten. Schweiz. Mschr. Zahnhk. 74, 217 (1964)
- MUHLER, J.C., NEBERGALL, W.H. und H.G. DAY: Preparations of Stannous Fluoride Compared with Sodium Fluoride for the Prevention of Dental Caries in the Rat. J. Amer. Dent. Ass. 46, 290 (1953)
- MUHLER, J.C., RADIKE, A.W., NEBERGALL, W.H. und H.G. DAY: Effect of Stannous Fluoride Containing Dentifrice on Caries Reduction in Children. II. Caries Experience After One Year. J. Am. Dent. Ass. 50, 163 (1955)

- MUHLER, J. C., RADIKE, A. W., NEBERGALL, W. H. und H. G. DAY:
A Comparison between the Anticariogenic Effects of Dentifrices Con-
taining Stannous Fluoride, and Sodium Fluoride.
J. Amer. Dent. Ass. 51, 556 (1955)
- MUHLER, J. C. und A. W. RADIKE: Effect of a Dentifrice Containing
Stannous Fluoride on Dental Caries in Adults. II. Results at the End of
Two Years of Unsupervised Use.
J. Amer. Dent. Ass. 55, 196 (1957)
- MUHLER, J. C.: The Effect of a Modified Stannous Fluorid-Calcium-Pyro-
phosphate Dentifrice on Dental Caries in Children.
J. Dent. Res. 37, 448 (1958)
- MUHLER, J. C. und G. E. PEFFLEY: Combined Anticariogenic Effect of a
Singel Stannous Fluoride Solution and the Unsupervised Use of a Stannous
Fluoride Containing Dentifrices. II. Results at the End of Two Years.
J. Dent. Res. 39, 871 (1960)
- MUHLER, J. C.: Effect of a Stannous Fluoride Dentifrice on Caries Reduction
in Children During a Three-Years Study Period.
J. Amer. Dent. Ass. 64, 216 (1962)
- RICCI, P.: zit. n. WESPI, H. 1956, S. 448
- RUSSEL, A. L.: Dental Effects of Exposure to Fluoride-Bearing Dakota Sand-
stone Waters at Various Ages and for Various Lengths of Time.
I. Status of the Permanent Teeth of 339 Children Aged 11 to 15 Years
Who Used Such Water for Eighteen Months Prior to Eruption of the First
Permanent Molars.
J. Dent. Res. 28, 298 (1949)
- II. Patterns of Dental Caries Inhibition as Related to Exposure Span, to
Elapsed Time Since Exposure, and to Periods of Califications and Eruptions.
J. Dent. Res. 28, 600 (1949)
- SCHMIDT, H. J.: Kariesbekämpfung durch Fluorprophylaxe?
Stuttgart 1951, S. 11
- SCHMIDT, H. J.: Kollektive und individuelle Fluoridierungsmaßnahmen
(außer Trinkwasserfluoridierung) zur Zahnkariesvorbeugung. Dtsch.
Zahnärztebl. 17, 517 (1964a)

- SCHMIDT, H. J.: Praktische Auswirkung der Trinkwasserfluoridierung auf den Kariesbefall.
Dtsch. Zahnärztebl. 18, 550 (1964b)
- SMITH, F. A. und H. C. HODGE: Fluoride Toxicity, in: Fluorine and Dental Health; The Pharmacology and Toxicology of Fluorine; edited by MUHLER, J. C. und M. K. HINE, Indiana 1959, S. 11 - 37
- SMITH, H. V. und M. C. SMITH: zit. n. HÜRNÝ, Th., Ciba Symposium, 11, 73 (1963)
- STEPHAN, R. M. und B. R. MILLER: A Quantitative Method for Evaluating Physical and Acids in Bacterial Plaques on Human Teeth.
J. Dent. Res. 22, 1 (1943)
- STEPHAN, R. M. und M. R. HARRIS: zit. n. MÜHLEMANN, H. R., MARTHALER, Th., KÖNIG, K. und H. S. SCHMID 1956
- STRÄLFORS, A.: Inhibition of Dental Caries in Hamster.
Odont. Revy, 13, 39 (1962)
- TORELL, P.: The Götborg Studies of Methods for Applying Fluorides Topically. Advances in Fluorine Research and Dental Caries Prevention. Vol. 3, 255 (1964)
- WARBURG, O. und W. CHRISTIAN: Chemischer Mechanismus der Fluorid-Hemmung der Gärung. Naturwiss. 29, 590 (1941b)
- WESPI, H.: Kariesprophylaxe mit fluoridiertem Salz. Sympos. üb. Fluorprobleme, Basel/Stuttgart 1956, S. 447
- WESPI, H.: Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Kariesbekämpfung mit Fluor-Vollsatz in der Schweiz.
Schweiz. Mschr. Zahnhk. 72, 323 (1962)
- WILSON, C.: zit. n. AFFOLTER, A. 1961
- WIRZ, R.: Ergebnisse des Großversuches mit fluoridierter Milch in Winterthur von 1958 - 1964.
Schweiz. Mschr. Zahnhk. 74, 767 (1964)
- ZIEGLER, E.: Über die Milchfluoridierung. Sympos. üb. Fluorprobleme, Basel/Stuttgart 1956, S. 466

ZIEGLER, E.: Die Milchfluoridierung. Dtsch. Stomat. 7, 285 (1957)

ZIMMERMANN, E.R., LEONE, N.C. und F.A. ARNOLD: Oral Aspects of
Excessive Fluoride in a Water Supply. A 10 Years Study.
J. Amer. Dent. Ass. 50, 272 (1955)

Herzlich danken möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Dr. P. Rieth für die Überlassung des interessanten Themas sowie für seine allzeit gewährte Unterstützung.

Den Herren Professor Dr. S. Koller und Dr. Lange vom Institut für Med. Statistik und Dokumentation danke ich für ihre stets freundliche Hilfe bei der Auswertung des mathematisch-statistischen Teils.

Danken möchte ich aber auch Herrn Dr. W. Zilz für seine stets freundlichen Ratschläge.

LEBENS LAUF

Am 16. Juli 1935 wurde ich als Sohn des Jakob Jenzer und seiner Ehefrau Maria, geb. Meury in Basel geboren.

In Arlesheim, einem Vorort von Basel, besuchte ich 6 Volksschulklassen. Im Herbst 1949 trat ich in das Gymnasium der Benediktiner-Klosterschule in Disentis (Kt. Graubünden) ein. Das Obergymnasium absolvierte ich in der Benediktinerschule zu Sarnen (Innerschweiz), wo mir im Sommer 1957 nach bestandener Matura das Reifezeugnis ausgehändigt wurde.

Im Herbst 1957 begann ich mein Medizinstudium an der altehrwürdigen Alma mater Basiliensis.

Vom Herbst 1961 bis zum Frühjahr 1964 besuchte ich die Zahnärztliche Klinik derselben Universität, wo ich im April 1964 das eidgenössische Staatsexamen für Zahnärzte mit Erfolg bestand.

Seit dieser Zeit war ich in verschiedenen Privatpraxen, und in der Kantonalen Volkszahnklinik Zürich als Assistent tätig.

Im Mai 1965 immatrikulierte ich mich für zwei Semester an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

